S 28 Clinica Psich. Pa
Omaggio dell'a.

Dott. UMBERTO CARPI

CONTRIBUTO ALLO STUDIO

DELLA

MORFOLOGIA DEL SANGUE

NELLE ANEMIE

Memoria onorata del Premio DELL'ACQUA.

ESTRATTO
dal periodico « Il Morgagni », *N. 8-9 - 1907*

MILANO
SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA
Via Kramer, 4-A — Gall. De Cristoforis, 54-55
1907

Dott. UMBERTO CARPI

CONTRIBUTO ALLO STUDIO

DELLA

MORFOLOGIA DEL SANGUE

NELLE ANEMIE

Memoria onorata del Premio DELL'ACQUA.

ESTRATTO
dal periodico « Il Morgagni », *N. 8-9 - 1907*

MILANO
SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA
Via Kramer, 4-A — Gall. De Cristoforis, 54-55
1907

Milano, 1907 — Tipografia Indipendenza, Corso Indipendenza 2

INTRODUZIONE.

Occupandomi da qualche tempo di ricerche di ematologia clinica ho avuto campo di studiare la morfologia del sangue in parecchi casi di anemia, di varia natura, seguendo la formula emo-leucocitaria parallelamente al decorso dell'affezione e al trattamento terapeutico.

In questo mio studio mi propongo di riferire i risultati delle mie osservazioni e di mostrare, sulla base dei dati raccolti, che l'indagine ematologica, praticata con rigore di metodo, può offrire al clinico un valido sussidio sia per chiarire la diagnosi di natura dei processi anemici, sia per basare esatti criteri sulle modificazioni indotte dall'intervento terapeutico.

***

Premetto alcune considerazioni sui criterii che servono di base alla *diagnosi ematologica delle anemie.*

Non si è tentata da alcun autore una classificazione sistematica delle anemie basata esclusivamente sul criterio ematologico: invero gli studi sulla morfologia del sangue nelle varie condizioni morbose anemizzanti, non sono ancora così esaurienti e concordi nelle conclusioni da permettere una classificazione inspirata al solo criterio della formula ematologica, criterio che pure deve riconoscersi come il più razionale e scientifico. D'altra parte la clinica e la patologia non hanno ancora incoraggiato questo nuovo indirizzo che richiederebbe una più precisa conoscenza delle anemie sotto il rapporto eziologico e patogenetico. Pure i dati raccolti permettono, sin d'ora, di stabilire, sulla guida dei reperti ematologici le note semiologiche fondamentali delle

singole forme di anemia. Il concetto ch'io seguo è quello di considerare il reperto ematologico come una sindrome semeiologica che acquista un valore particolare dal rapporto quantitativo e qualitativo che in esso assumono reciprocamente tutti gli elementi componenti il sangue. Uno degli esempi più evidenti dell'utilità diagnostica di un reperto ematologico metodico e completo è offerto dallo studio della formula emo-leucocitaria nella clorosi. La clorosi è definita come un'anemia primaria caratterizzata da una diminuzione del contenuto in emoglobina del sangue, alla quale non corrisponde che una lieve alterazione nella quantità dei globuli rossi. Ma esistono forme di anemia, ben differenziabili dalla clorosi, che pure presentano il reperto emometrico e citometrico della clorosi; e cito come le più comuni le anemie secondarie a processi tubercolari, da alcuni anzi definite cloro anemie tubercolari.

Due soli esempi tipici, scelti a caso: un caso di *carie iliaca tubercolare* con 60 p. 100 di Hb e 5,000,000 di globuli rossi, ed uno di *spina ventosa* con 55 p. 100 Hb e 4,000,000 di globuli rossi.

Ora appunto in queste forme, lo studio morfologico mette in evidenza alcune variazioni nell'equilibrio leucocitario, che servono egregiamente per differenziare le cloro-anemie tubercolari dalla clorosi. Ciò dimostrerò chiaramente nella trattazione particolareggiata della morfologia del sangue nelle singole forme di anemia.

*
* *

Il Leube ha stabilito nel 1901 un nuovo criterio di classificazione delle anemie, prendendo a base il modo d'agire delle cause morbose sull'apparato ematopoietico nei singoli casi: e da queste fa dipendere la natura delle modificazioni microscopiche del sangue.

Egli distingue cioè *anemie, leucemie, leucanemie,* a seconda che la causa morbosa colpisce prevalentemente i globuli rossi o i bianchi, oppure colpisce colla stessa gravezza tutti gli elementi del sangue. L'aver posto a base dello studio delle anemie il criterio anatomico, costituisce a mio parere, un notevole vantaggio e una semplificazione, ad un tempo, per la distinzione fondamentale di queste affezioni. Vediamo così lo studio morfologico del sangue rivolto ad indagare lo stato degli organi ematopoietici ed a accertare quale dei tessuti emo leucopoietici è più interessato, sia direttamente dal processo morboso, sia indirettamente nella reazione al processo stesso.

*
* *

Nella mia esposizione seguirò il seguente schema che raggruppa, con criterio misto, eziologico e morfologico, quelle affezioni che offrono caratteri ematologici affini.

I. *Anemie essenziali o primitive* { Clorosi (normocitica).
Anemia perniciosa progressiva essenziale (megalocitica).

II. *Anemie dirette* { postemorragiche { acute.
croniche.

III. *Anemie indirette* (sintomatiche o secondarie).

1. *Malattie infettive acute* { tifo, peumonite, reumatismo articolare acuto, suppurazioni.
2. *Infezioni croniche* (tubercolosi, sifilide).
3. *Affezioni parassitarie* (anemie parassitarie).
   a) da parassiti nel sangue (malaria, tripanosomiasi, ecc.).
   b) da elmintiasi intestinale (bothriocephalus l., ankylostoma d., thricocephalus d., ascaris l.).
4. *Intossicazioni.*
   a) per tossici professionali, terapeutici, sperimentali, saturnismo, intossicazione mercuriale.
   b) per tossici organici (emoglobinuria parossistica, ittero).
5. *Neoplasie* (carcinoma, sarcoma).

I. — Anemie essenziali.

Clorosi.

Se v'ha affezione nella quale il sangue sia stato oggetto di ricerche numerose, accurate, minuziose, sia sotto il rapporto clinico che anatomo-patologico, quest'è appunto la clorosi. Dalle prime indagini di Foedisch che riscontrava nel 1832 una diminuzione di ferro e di fibrina nel sangue clorotico, ai più moderni studi di Malassez, Hayem, Laache, Murri, Trousseau, Grawitz, Riva, si è raccolto sulla clorosi un enorme materiale nei campi diversi della clinica, della chimica biologica, dell'anatomia patologica. Pure non si può ancora affermare che esista un accordo fra i singoli autori sopra l'entità patogenetica di questa affezione. Mentre molti autori la considerano come una malattia propria del sangue e degli organi ematopoietici (Hayem, Luzet, Hanot, Gilbert, Immermann, ecc.), altri la considerano come una *neurosi* alla quale solo secondariamente segue l'alterazione del sangue (Parrot, Trousseau, Murri, Grawitz, Leoen, ecc.); altri ancora fanno della clorosi un'affezione secondaria a processi tossici d'origine intestinale (Zander, Bouchard, Riegel, Nothnagel, ecc.), ovvero ad autointossicazione d'origine genitale o mestruale (Charrin), o prodotta da insufficienza ovarica (Spillmann, Etienne, Demange, von Noorden), o da insufficienza tiroidea (Capitani).

Data una tale molteplicità di concezioni patogenetiche, si comprende, perchè a caratterizzare la clorosi, come forma morbosa, si attribuisca dalla maggioranza degli autori un valore essenziale alla alterazione del sangue: questa com'è noto, consiste in una debole diminuzione numerica delle emazie che si accompagna a forte diminuzione quantitativa d'emoglobina, per la quale viene abbassato il valore globulare al disotto dell'unità. Ancora si sono ritenuti caratteristici nella clorosi l'aumento delle piastrine (HAYEM), le alterazioni dei globuli bianchi (GILBERT, WEIL) e l'aumento quantitativo del plasma sanguigno, senza che in essa sia diminuita l'albumina (GRAWITZ).

Pure si deve riconoscere che anche questi caratteri ematologici nulla hanno di specifico e che essi non sono peculiari della clorosi, potendosi riscontrare in diverse forme morbose. Già accennai che alcune anemie tubercolari corrispondono perfettamente al tipo ematologico ritenuto specifico della clorosi. Il FORNAROLI, riconoscendo la difficoltà di differenziare la clorosi dalle altre forme di anemie, sulla base del puro criterio etiologico, afferma che « l'*alterazione ematica* è il solo fatto anatomico, per così dire, tangibile, che giustifica l'indentificazione di una clorosi, anche se non corrisponde alla forma classica che compare nella donna al periodo della pubertà ». Io pure son d'avviso che la formula ematologica abbia un valore capitale nella identificazione della clorosi, ma non credo che il puro reperto ematologico possa decidere in modo assoluto, per la diagnosi della clorosi. Si riconosce ormai da quanti si occuparono di ematologia clinica, che il reperto ematologico non si può considerare come elemento essenzialmente diagnostico, ma piuttosto come un prezioso sussidio semiologico atto ad illuminare e confermare in molte forme morbose i risultati dell'indagine clinica. Anzi sarei per dire che in certi casi, se si desse minor valore al reperto ematologico e si vagliassero meglio le manifestazioni cliniche, si eviterebbe di classificare come clorosi, affezioni geneticamente diverse e nelle quali il reperto cloro-anemico è manifestazione secondaria di processi morbosi specifici. D'altra parte lo studio accurato della sintomatologia clinica, potrà confermare il diagnostico di *clorosi* anche in condizioni nelle quali essa non si manifesta secondo il tipo classico stabilito dagli autori. Accenno ai casi di *clorosi maschile*, dei quali uno recente è descritto dal FORNAROLI, e ai casi di clorosi nella donna all'infuori del periodo della pubertà. A questo proposito ricordo un caso interessantissimo da me osservato.

Si tratta di una donna di 25 anni, sarta, coniugata, senza precedenti morbosi ereditari o personali degni di menzione: essa dopo una gravidanza condotta a termine regolarmente, notò una tumefazione al ventre, che crebbe via via fino ad occupare tutto l'addome. L'affezione fu riconosciuta per adenocistoma proliferante ovarico suppurato, per il quale fu operata e guarì perfettamente. L'esame del sangue eseguito il 7 marzo 1905 dava: Hb 43, globuli rossi 3,200,000. Valore globulare 0,67. Sull'interpretazione di questo reperto rimasi dapprima dubbioso. Si trattava di *clorosi* o di una cloro-anemia sintomatica? Prescindendo dal significato del reperto ematologico occorreva basarsi unicamente sulla sintomatologia clinica: ora la paziente presentava le note soggettive ed oggettive di una anemia, debolezza, dispnea da sforzo, pallore estremo della cute e delle mucose, rumori di trottola, soffi anemici senza che esistessero note di parlicolari lesioni viscerali (l'esame dei vari apparati era negativo). Poteva l'anemia mettersi in relazione con la natura del processo locale? Si trattava, è vero, d'una cisti suppurata, ma la raccolta, per essere racchiusa dalla spessa parete del tumore, non era in condizioni da determinare notevoli fatti generali: l'ammalata non presentava febbre e nemmeno l'iperleucocitosi che normalmente accompagna i processi suppurativi. Si aggiunga che il pus della cisti si dimostrò sterile nelle culture, fatto importantissimo che convalida la supposizione mia che si trattasse di una raccolta inerte. La valutazione della sintomatologia clinica portava quindi, per esclusione, ad ammettere una malattia essenziale del sangue legata ad alterazione morbosa dell'ovaia. Dati questi risultati, il reperto ematologico acquistava un particolare significato in quanto convalidava l'identificazione del processo con la *clorosi essenziale*. I reperti successivi confermarono pienamente questo modo di vedere: 13 giorni dopo l'intervento operativo, l'esame ematologico dava 46 d'Hb e 3,696,000 globuli rossi con valore globulare 0,62: 40 giorni dopo, sebbene nel frattempo l'ammalata fosse stata sottoposta ad una cura arsenico-ferruginosa, il tasso cromometrico era di 65 p. 100, mentre i globuli rossi erano saliti a 5,240,000 per mmc. valore globulare 0,62. Il tipo clorotico del sangue si manteneva dunque, nella forma classica, non ostante l'esportazione del tumore e le cure interne dirette ad aumentare il tasso cromo- e citometrico.

L'interesse particolare del caso è dato dal fatto di una *clorosi* manifestatasi in modo tipico sia dal lato clinico che ematologico, in una donna adulta, coniugata, nella quale le funzioni genitali non avevano per l'addietro subìto notevoli alterazioni, clorosi insorta dopo un'affezione ovarica e persistente anche dopo l'ablazione del tumore cistico. Era presumibile quindi, nel caso speciale, un nesso etiologico fra l'alterazione ematica e la funzione ovarica.

È noto che alcuni autori vorrebbero riferire la clorosi ad insufficienza ovarica, in via generale (SPILLMANN, ETIENNE, DEMANGE, VON NOORDEN); ma è evidente, dalla numerosa casuistica pubblicata, che tale concezione è unilaterale, molteplici potendosi dimostrare le cause che possono condurre al difetto emoglobinico nella clorosi. Il fatto comune a tutte le clorosi è l'alterazione del ricambio emoglobinico, come s'esprime FORNAROLI, le fasi del quale si svolgerebbero attravesso ad organi diversi e sarebbero governate dai prodotti di secrezione interna dei vari organi ghiandolari.

*
* *

Ed ora occupiamoci più particolarmente del reperto morfologico del sangue clorotico. Per quanto ritenga che il reperto ematologico non abbia per sè stesso un valore assoluto nell'identificazione della clorosi, certo è che esso merita un particolare interesse come il fatto che più spicca nella sintomatologia.

È peraltro da rilevare come, nelle loro osservazioni ematologiche, gli autori si preoccuparono essenzialmente e prevalentemente dei rapporti fra emoglobina e globuli rossi e delle modificazioni morfologiche delle emazie, trascurando lo studio della leucocitosi qualitativa e quantitativa, il quale pure merita indagini e considerazioni speciali. Data la promiscuità del tessuto eritroleucopoietico negli organi formatori del sangue, è logico supporre che i processi morbosi i quali ledono prevalentemente una singola qualità di elementi non debbano riuscire completamente indifferenti per altri elementi che hanno la identica sede anatomica e per i quali non possiamo ancora, allo stato attuale delle cognizioni genetiche sul sangue, ammettere un'assoluta reciproca autonomia. Non mi soffermo a lungo sui rapporti quantitativi fra Hb e globuli rossi. Il reperto di un' ipocromoemia spiccata con valore normale, o quasi, degli eritrociti, che si descrive come tipico nella clorosi non è così costante come apparirebbe dai trattati. Un tale reperto si riscontra nella *clorosi* ai primi stadi, mentre negli stadi successivi, se non fu istituita una cura specifica, si può assistere ad una progressiva diminuzione degli eritrociti fino a raggiungere valori molto bassi. La clorotica finisce col diventare oligoemica (secondo l'espressione del RIVA). Io ho osservato un caso di clorosi, nella sua espressione clinica più classica, nel quale si aveva 30 di Hb e 2,000,000 di globuli rossi, al reperto ematologico. Ciò che v'ha tuttavia di costante in tutti i casi, è la diminuzione del valore globulare a valori oscillanti fra 0,50 , 0,60, 0,70.

Studiando le variazioni del valore globulare ho osservato che i valori più bassi non corrispondono ai periodi più avanzati della clorosi, ma ai periodi iniziali, ed ai periodi nei quali il trattamento terapeutico ha già prodotto notevole aumento del tasso eritrocitico. Quindi l'aumento del valore globulare, nelle forme gravi ed avanzate, essendo riferibile all'oligoemia secondaria, si deve interpretare come un segno sfavorevole. Durante il trattamento terapeutico, l'aumento rapido del tasso eritrocitico, che segue immediatamente alla cura, e che precede la ricostituzione

del tasso emoglobinico, ha per conseguenza la diminuzione del valore globulare, che solo più tardi aumenta, in ragione dell'elevarsi del tasso emometrico. Oltre a non essere regolarmente costante il così detto tipo clorotico del sangue non è nemmeno specifico; esso cioè può riscontrarsi in altre affezioni non primitive del sangue, le quali presentano un rapporto cromo-citometrico così analogo a quello della clorosi che viene appunto contraddistinto con la denominazione di cloro-anemia. Tra i processi morbosi capaci di dare una spiccata cloroanemia, cito il processo tubercolare, la sifilide (ereditaria, secondaria), il cancro.

Ora possiamo noi, all'infuori dei sintomi clinici, trovare nel reperto ematologico, dati sufficienti per differenziare una clorosi essenziale, da una cloro-anemia tubercolare, sifilitica o neoplastica? La morfologia degli eritrociti non fornisce alcun elemento differenziale tipico: la poichilocitosi (QUINKE), la microcitemia, la cromatofilia, la presenza di corpuscoli bleu (POGGI), di normoblasti (HAMMERSCHLAG, ARCANGELI), sono fatti comuni ad altre forme di anemia e sui quali non mi soffermo a lungo. Lo studio della leucocitosi quantitativa e qualitativa è invece, a parer mio, degna del massimo interesse sotto questo speciale punto di vista.

I più sono concordi nell'affermare che nella clorosi la leucocitosi non presenta alterazioni importanti e caratteristiche (CASTELLINO e GERMANO, HAYEM, GRAEBER, IVAN, GRAWITZ). Il LUZET afferma che i globuli bianchi non presentano nella clorosi, alcuna modificazione nè di quantità, nè di forma, nè di qualità, e che « questi elementi sono in tutto e per tutto normali ».

Per contro altri autori attribuiscono alla clorosi modificazioni leucocitarie degne di nota. Il LEFAS dà, come limiti estremi del tasso leucometrico da 3653 a 9920 l. per mmc. REINERT in due casi avrebbe trovato aumento di leucociti. Quanto al reperto morfologico, EICHHORST e VON NOORDEN avrebbero riscontrato aumento degli *eosinofili*. HAMMERSCHLAG dà valore alla presenza di mielociti. BROUARDEL, GILBERT e WEIL segnalano come caratteristici fatti degenerativi dei leucociti (assunzione di emoglobina, picnosi, ecc.). GILBERT e WEIL dànno anche la formula leucocitaria assegnandole limiti di variazione, molto ampi. Distinguono casi con leucopenia e casi a leucocitosi ordinaria: nei primi i polinucleari sarebbero nella proporzione di 50-55 p. 100, nei secondi di 68-72 p. 100; gli eosinofili varierebbero fra 0,65-3-5,8 p 100. Da tutti questi dati non è facile ricavare una conclusione soddisfacente. Le mie osservazioni ematologiche nella clorosi, non sono molto numerose, pure la costanza dei risultati

ottenuti in tutti i casi che ho potuto studiare, m'incoraggia ad affermare l'esistenza di *un tipo ematologico caratteristico di queste forme morbose.* Premetto che si tratta di casi accuratamente studiati sotto il punto di vista clinico, così da escludere dubbi sulla diagnosi di un processo morboso primitivo, essenziale della ematopoiesi.

Per quanto mi risulta il tasso leucometrico varia entro limiti massimi di 6000-9000 leucociti per mmc., in media 7,500 leucociti per millim. c. Ciò che si può affermare, è che *non v'ha leucopenia*, fatto questo degno del massimo rilievo, giacchè può servire come elemento differenziale tra la clorosi e le cloro anemie a tipo leucopenico, tra le quali la più comune è quella che accompagna i processi tubercolari puri locali e iniziali. Come spiegare allora le cifre minime di 3000 leucociti esposte da qualche autore? Io non potrei rendermene ragione che col dubbio, che i casi di tale natura piuttosto che clorosi vera fossero cloroanemie, magari secondarie ad un processo tubercolare locale o iniziale. Quindi io escluderei nella clorosi la *leucopenia*, riconoscendo invece la tendenza del tasso leucometrico a raggiungere i massimi valori compresi nelle variazioni fisiologiche: e noterei che l'aumento della leucocitosi sta in relazione alla benignità del decorso: esso infatti va interpretato come un fatto di modica reazione da parte degli organi leucopoietici interessati nel processo rigenerativo del sangue. Questi dati sono meglio illustrati dallo studio della formola leucocitaria, la quale dimostra una prevalenza spesso notevole dei polinucleari neutrofili, i valori percentuali dei quali oscillano fra 70-80 p. 100. Gli eosinofili non sono aumentati, mantenendosi ai valori medi di 1-2 p. 100. I linfociti oscillano nei limiti normali (in media 20 p. 100). Non è infrequente di riscontrare in circolo uno scarso contingente di mielociti e di *mastzellen.* Complessivamente il reperto della leucocitosi nella clorosi non si può ascrivere ad un tipo nettamente patologico, pure la tendenza dei leucociti ad un modico aumento e la costanza della polinucleosi neutrofila, acquistano il significato di una reazione che presuppone un intervento attivo del tessuto leucopoietico nel processo patogenetico. Avendo escluso le forme leucopeniche dalla clorosi, ne viene di conseguenza l'esclusione di quelle forme nelle quali si sarebbero riscontrate una diminuzione dei polinucleari (GILBERT e WEIL) con aumento relativo di linfociti. Anche a questo proposito credo opportuno ricordare che la linfocitosi, associata ad una modica leucopenia è un reperto proprio di altre forme morbose ed entra, per quanto

a me risulta da numerose osservazioni, nella formula delle *cloro-anemie tubercolari*.

Concludendo credo di aver messo in evidenza come il reperto del sangue della *clorosi*, considerato complessivamente, può presentare note sue particolari, che valgono a differenziarlo dalle forme che presentano con la clorosi, affinità di rapporti ematologici. Ho insistito particolarmente sul valore della leucocitosi quantitativa e qualitativa nell'intento di dare anche a questo dato un significato che a torto si vuole trascurare o negare.

Anemia perniciosa essenziale

(*Anemia idiopatica — Malattia di Valsuani, di Biermer — Anemia aplastica*).

Le anemie gravi, a decorso progressivo sono, ancor oggi, per il patologo e il clinico, uno degli argomenti più oscuri e più complessi. Le osservazioni cliniche e anatomo-patologiche hanno dimostrato che la sindrome dell'anemia perniciosa progressiva può essere sostenuta da svariate condizioni patogenetiche. Il moltiplicarsi di tali osservazioni ha via via ristretto il campo dell'anemia essenziale, cosicchè accanto a questa forma si è costituito un vasto gruppo di anemie perniciose sintomatiche, nell'eziologia delle quali entrano agenti morbosi che già ci son noti come causa di anemia semplice (elmintiasi da botriocefalo, da anchilostoma, infezione malarica; processi neoplastici e infiammatori del midollo osseo, emorragie ripetute, infezioni acute e croniche, carcinomi, intossicazioni, ecc.). Dati questi reperti, non è a sorprendere come alcuni autori abbiano voluto negare l'esistenza dell'anemia perniciosa, come affezione primaria, ritenendo che questa forma fosse sempre un'anemia secondaria, sostenuta da processi morbosi, clinicamente non dimostrabili. Invero se prendiamo in esame le note cliniche ed anatomo-patologiche dell'anemia perniciosa, non vi troviamo alcun elemento che assolutamente e specialmente deponga, per l'origine primaria di questa affezione. Il reperto morfologico del sangue, il reperto anatomo-patologico degli organi ematopoietici che riscontriamo in queste anemie gravi, senza causa apparente, si osservano pure in altre forme d'anemia certamente secondarie: cosicchè si può dubitare che l'alterazione del sangue e del midollo osseo non siano che un fatto in relazione con lo sforzo, per parte dell'organismo, d'un'attiva neoformazione o rigenerazione delle emazie di fronte al processo anemizzante.

Io ritengo che non si debba in questa questione, essere eccessivamente esclusivisti: se si è da alcuni autori troppo allargato il campo delle anemie essenziali, non si deve per questo negare che esistono anemie gravi, a decorso progressivo, nelle quali non si può dimostrare alcun agente causale. Ora il reperto di un'anemia grave con reazione megaloblastica del sangue, a decorso progressivo e non imputabile ad alcuna condizione morbosa palese, giustifica il concetto di una malattia primitiva del sangue o degli organi ematopoietici. A queste sole forme io credo si debba limitare il gruppo dell'anemia perniciosa essenziale. All'opposto non crederei d'includere nel quadro dell'anemia perniciosa, tutte quelle forme di anemia grave anche megaloblastica che si dimostrano consecutive a gravi processi tossici infettivi o parassitari, e nei quali quindi non la lesione degli organi ematopoietici va tenuta in particolare considerazione, bensì la intensità della causa morbosa che ne ha compromessa la funzione riparatrice. Pertanto io non credo di far cenno in questo capitolo, di casi da me osservati di gravi anemie che si presentavano con le note fondamentali dell'anemia perniciosa, in individui affetti da carcinosi viscerale, da gravi processi settici, da anchilostomiasi, ecc.

In tutte queste affezioni l'anemia, pur presentando i caratteri dell'anemia perniciosa progressiva, non si può certamente considerare come un fatto primitivo, dipendente cioè da una lesione primaria del tessuto ematopoietico. Le distinzioni di queste forme dalle primitive, va fatta con quello stesso criterio che in un'anemia complicante il quadro sindromico di una *leucemia*, ci induce a dar valore come fatto primario al processo leucemico, ritenendo secondaria l'anemia.

*
* *

L'anemia perniciosa idiopatica ristretta ad un esiguo gruppo di forme, manifestantisi senza causa conosciuta, può dopo quanto sopra ho detto, ritenersi un'affezione clinicamente ben caratterizzata? Allo stato attuale delle conoscenze anatomo-cliniche è indubitata l'esistenza di questa affezione come processo morboso autonomo: e se l'analogia nelle manifestazioni cliniche, e nei reperti anatomo-patologici fa presupporre che anche queste forme siano da attribuire ad agenti parassitari o tossici non ancora conosciuti, pure la mancata dimostrazione di un agente causale, legittima l'ammissibilità della natura primaria del processo. È interessante lo studio delle note ematologiche nell'anemia per-

niciosa, allo scopo di determinare se in essa compare una formola ematologica tipica, caratteristica.

Tutti gli autori attribuiscono un valore essenziale al rapporto anormale che intercede fra l'ipercromemia e l'ipoglobulia, dal quale risulta un valore globulare superiore all'unità. Ora un tale fatto può servire come criterio differenziale assoluto, cosicchè debbonsi escludere dal novero delle anemie perniciose essenziali, quelle nelle quali il valore globulare non fosse al disopra dell'unità? Questo quesito ne subordina un secondo: I mezzi da noi adottati per l'emometria e per il conteggio degli eritrociti sono così perfetti da permettere una rigorosa valutazione del valore globulare? È certo che in un sangue pressochè normale, nel quale gli eritrociti presentino forma e dimensioni regolari, la valutazione emoglobinica ed il conteggio dei globuli rossi, si possono calcolare con una certa approssimazione, ma in un'anemia perniciosa, nella quale gli eritrociti sono colpiti dai più complessi fatti degenerativi, è evidente come la numerazione di elementi che presentano le più diverse modalità di forma e di volume, riesca per sè stessa difficile e non possa quindi ritenersi esatta. Ben a ragione il Grawitz eleva qualche dubbio sull'apprezzamento del valore globulare nelle anemie perniciose. Il suo aumento non sarebbe che apparente e imputabile all'impossibilità di una precisa numerazione dei globuli rossi. Una prova indiretta di questa affermazione si ha nella debolissima colorazione assunta dalle emazie nei preparati a secco, fatto che certamente non parla in favore di un aumento del contenuto emoglobinico del globulo rosso. Non mi soffermo a parlare delle singole particolarità morfologiche dei globuli rossi (poichilocitosi, globuli nani, policromatofilia, granulazioni basofile) che non sono specifiche, ma comuni alle anemie gravi.

Piuttosto merita considerazione, come fatto al quale si dà un valore particolare, la presenza in circolo di globuli rossi nucleati e specialmente di globuli rossi giganti (megalociti, megaloblasti) la quale depone per un'alterazione profonda della funzione ematopoietica (Lépine, Malassez, Laache, Ehrlich, Lazarus, ecc.). Pure anche su questo punto gli autori non son tutti concordi. Grawitz descrive casi di anemia perniciosa manifestatisi senza reazione megaloblastica. Questa più che valore diagnostico, avrebbe valore prognostico, indicando la gravità dell'affezione (Ewald, Jacob, Schaumann, Askanazy, ecc.).

È bene notare a questo proposito, come esistano forme di anemie perniciose nelle quali è spento o quasi il potere di rige-

nerazione degli elementi del sangue per parte del midollo osseo, sicchè manca nel sangue circolante ogni indizio della sopraattività midollare. *Anemie aplastiche* (Ehrlich) sono appunto denominate queste forme, perchè in esse non si ha la trasformazione fetale del midollo osseo, ma il tessuto mieloide è colpito da una completa aplasia o atrofia (Hirschfeld).

Dunque nemmeno alla presenza di emazie di dimensioni superiori alla norma (megalociti, megaloblasti) dobbiamo attribuire un significato specifico delle anemie essenziali. Veniamo alla *leucocitosi.* La maggior parte degli autori si accorda nel riconoscere che le anemie perniciose si accompagnano ordinariamente a *leucopenia* (Ehrlich, Lazarus, Swan, Petrone). La leucocitosi può scendere a valori bassissimi, sino a 1500 leucociti per mmc. (Hayem). Anche l'ipoleucocitosi non è rigorosamente caratteristica dell'anemia perniciosa: più che un significato diagnostico, essa assume un valore prognostico esprimendo l'esaurimento del tessuto emo-leucopoietico del midollo osseo, il quale consuma tutte le proprie energie nella rigenerazione dei globuli rossi. Questo sintomo compare in genere nelle anemie gravi, ed è frequente specialmente nelle anemie splenomegaliche, nelle quali però avrebbe un'interpretazione diversa: si vorrebbe cioè metterlo in relazione con particolari azioni leucolitiche esplicate dai macrofagi (Petrone). Lo studio della formola leucocitaria dimostra che la leucopenia è a carico prevalentemente dei polinucleari neutrofili. (Ipoleucocitosi neutrofila: Ehrlick e Lazarus, Strauss, Rohnstein, Byron, Bramvel, Swann, Petrone), altro fatto che specifica l'esaurimento del tessuto leucopoietico mielogeno. Come fatto secondario, pure non infrequente, e che entra nel quadro ora esposto, è la presenza in circolo di mielociti (Cabot). È bene notare infine come nella forma già menzionata di *anemia perniciosa,* che si accompagna ad aplasia del midollo osseo, oltre alla notevole leucopenia con ipoleucocitosi neutrofila, assumono un significato particolare i fatti degenerativi degli elementi morfologici del sangue.

Concludendo, in tutti i singoli reperti che ho passato in rassegna, non troviamo un solo dato patognomonico assoluto dell'anemia perniciosa idiopatica: pure giova riconoscere che, complessivamente considerati, essi possono costituire una sindrome ematologica alla quale non si può disconoscere un significato semeiologico particolare. Io non ho osservazioni personali di forme tipiche di anemia perniciosa idiopatica, solo voglio riferire un caso che classificherò in questo gruppo, sebbene non presenti

tutte le caratteristiche ematologiche sopra accennate. Si tratta di un'anemia grave, non riferibile ad alcun processo morboso dimostrabile, manifestatasi in una donna durante una gravidanza interrotta al decimo mese per *idramnios*. L'esame del sangue metteva in evidenza una grave ipocromoemia (Hb 22 p. 100) con forte oligocitemia (1,490,000 glob. rossi); valore globulare = 0,73 e una ipoleucocitosi di un certo grado (l. 4,600). All'esame morfologico i globuli rossi si presentavano deformati (poichilocitosi) e discromatofili: si notavano forme di dimensioni superiori alla normale (megalociti) e normoblasti. La formola leucocitaria non presentava anomalie particolari (polinucleari 70 p. 100), linfociti 20 p. 100; discreta eosinofilia (4 p. 100). Come si vede il reperto ematologico non è tipico; si direbbe trattarsi di uno stadio di passaggio all'anemia perniciosa, di una di quelle forme alle quali è difficile assegnare una posizione nettamente definita nel quadro sistematico delle anemie. E invero pur essendovi grave ipocromemia e ipoglobulia e leucopenia, il reperto morfologico della leucocitosi depone per una reazione attiva contro il processo anemizzante; manca l'ipoleucocitosi neutrofila che depone per l'esaurimento del tessuto leucopoietico; si ha al contrario eosinofilia che prognosticamente è un segno favorevole. Noto che quando osservai l'ammalata, questa era stata da qualche giorno sottoposta ad un trattamento ipodermico arsenico-ferruginoso e che con tutta verosimiglianza all'azione specifica del ferro e dell'arsenico sull'apparato emo-leucopoietico, devesi il reperto morfologico ora accennato. Pure i dati clinici deponevano per la natura primitiva del processo anemico: l'anemia era insorta durante la gravidanza e s'era via via aggravata nel periodo puerperale: risultava, come dato rilevante, una clorosi all'età di sedici anni.

Ora è noto (Gusserow, Birsch-Hirschfeld, Eichhorst, Lebert) come la gravidanza influisca in modo sicuro sull'anemia aggravandola e accelerandone il decorso, cosicchè assai facilmente assume il tipo di anemia perniciosa progressiva. Anzi è questo uno dei rapporti meno indeterminati per l'eziologia dell'anemia perniciosa tanto che alcuni autori fanno dell'anemia *perniciosa gravidica* un tipo morboso a sè. Ricordo che già nel 1870 il Valsuani descrisse sotto il nome di « Cachessia puerperale » alcuni casi di anemia gravissima e progressiva in rapporto diretto con la gravidanza e col puerperio e che anche recenti lavori riconfermano questi reperti (Clivio).

II. — Anemie dirette (postemorragiche).

Nel capitolo delle anemie dirette si comprendono quelle affezioni che sono riferibili ad una sottrazione diretta di sangue, avvenga questa acutamente (come per traumi chirurgici o accidentali, per emorragie viscerali, ecc.), ovvero lentamente e continuatamente così da assumere un decorso cronico. Io tratto qui solo di quei processi anemici che insorgono direttamente per effetto della sottrazione sanguigna in individui, nei quali già non esista nè abbia preceduto alcuna causa anemizzante: escludo quindi quelle anemie postemorragiche che vengano a complicare il quadro di affezioni che, per sè stesse, son causa di un notevole depauperamento del contenuto cromo citometrico del sangue: tali sarebbero ad esempio una tubercolosi polmonare con emoftoe, una carcinosi gastrica con ematemesi, ecc. E nemmeno son d'avviso d'includere nelle anemie dirette l'*anchilostomo-anemia*, sia perchè essa presenta una formula ematologica che l'avvicina alle altre forme di anemie sostenute da elmintiasi intestinale, sia ancora perchè le indagini sulla patogenesi di questa affezione tendono a mettere in seconda linea la sottrazione diretta di sangue dalla mucosa intestinale, e a dar maggior valore all'azione di tossici direttamente o indirettamente elaborati dall'anchilostoma duodenale. Solo con queste restrizioni mi sembra possibile la distinzione di un gruppo di anemie dirette caratterizzate da una sindrome ematologica propria e con significato semeiologico definito.

Nello studio delle note ematologiche delle anemie dirette o postemorragiche, va considerato anzitutto il comportamento dell'emoglobina e dei globuli rossi. JOLLY distingue tre periodi per i quali passa l'anemia postemorragica: 1.° In un primo periodo si avrebbe la diminuzione parallela dell'Hb e dei globuli rossi, mantenendosi costante il valore globulare. 2.° In un secondo periodo avverrebbe una rapida rigenerazione dei globuli rossi, mentre il tasso cromometrico o rimane stazionario o aumenta in proporzioni molto limitate: si ha quindi diminuzione del valore globulare. 3.° In un terzo periodo si compirebbe rapidamente, la reintegrazione dell'emoglobina: quindi l'aumento del valore globulare.

Nei casi da me osservati di anemie postemorragiche insorte o per operazioni chirurgiche cruente o per traumi accidentali, o

per emorragie prolungate, ho potuto constatare che i rapporti enunciati, in via generale, corrispondono a quanto di fatto si osserva. Tuttavia in rapporto al comportamento del valore globulare ho notato come questo, anche nei primi periodi dell'anemia postemorragica presenti già una lieve diminuzione, e come ben di rado sia dato di rilevare una rispondenza perfetta fra la diminuzione dell'Hb e quella dei globuli rossi. Così in un individuo che, essendosi inferto a scopo suicida una ferita profonda alla regione sopraioidea, aveva subito un'abbondante perdita di sangue, procedendo poche ore dopo all'esame ematologico riscontravo un'anemia marcata (Hb 52, globuli rossi 3,120,000) con lieve diminuzione del valore globulare (V = 0,82). Certamente si tratta di variazioni minime, ma non del tutto trascurabili, specialmente in rapporto alla loro interpretazione. È presumibile che al primo insorgere della sottrazione sanguigna, il valore globulare rimanga invariato, ma è certo che la diminuzione dell'Hb si accentua ben tosto, abbassando il valore globulare: probabilmente la interpretazione di un tal comportamento, si ha invocando una diminuita attività dei processi e degli organi che sostengono il ricambio emoglobinico. In altri termini l'ipocromoemia sarebbe una manifestazione secondaria dell'ipoglobulia.

Osservando il valore globulare nelle varie fasi del processo anemico, esso mi risultava via via più basso in relazione alla durata e all'evoluzione del processo. Così in un paziente affetto da profusa coprorragia emorroidaria, osservai una copiscua anemia (Hb 25, globuli rossi 1,800,000) con valore globulare = 0,63. In questo caso l'esame ematologico mi mostrava poi, ad un mese di distanza, un aumento del tasso cromocitometrico (Hb 32, globuli rossi 2,496,000) con nuovo abbassamento del valore globulare (0,60): e questo era riferibile, in relazione a quanto sopra riportavo (Jolly), alla rigenerazione dei globuli rossi che avveniva molto più rapidamente che non quella dell'emoglobina. Dei casi da me osservati, ne ricordo due che sembrano sfuggire alla regola generale.

Si trattava nel primo, di un individuo colpito da continue, imponenti epistassi e nel quale esisteva la sintomatologia di una nefrite interstiziale cronica: l'esame ematologico dimostrò un'anemia rilevante (Hb 55, globuli rossi 2,000,000) con lieve aumento del valore globulare (1,3). Non era il caso di pensare ad un'anemia perniciosa, pure il reperto ematologico riusciva oscuro senza ricorrere all'interpretazione che per le anemie perniciose si attribuisce al rapporto cromo-citometrico. Nell'anemia perniciosa,

com'è noto, l'aumento del valore globulare si interpreterebbe come un fatto compensatore all'ipoglobulia che, protratta a lungo non sarebbe compatibile con la vita.

Nel secondo caso, molto interessante, si trattava di un cardiaco colpito da accessi emoftoici. Il reperto ematologico, dopo la prima emoftoe, copiosissima, era il seguente: Hb 80, globuli rossi 5,772,000, V = 0,55. Esisteva cioè una poliglobulia, reperto che si riscontra non di rado nei cardiopatici, e che è dovuto verosimilmente a rallentamento del circolo periferico: tuttavia la forte diminuzione del valore globulare era già indizio dell'alterazione subíta dalla crasi sanguigna. Quattro giorni dopo, migliorate le condizioni circolatorie, pur essendosi verificati altri, sebbene più lievi, accessi emoftoici, l'esame ematologico metteva in evidenza una diminuzione del tasso cromo-citometrico (Hb 62, globuli rossi 3,277,000) con aumento del valore globulare (V = 0,90). Venendo ora al comportamento della leucocitosi, le indagini numerose eseguite in questo senso, hanno ormai accertato l'esistenza di una *leucocitosi postemorragica* (RIEDER-SWAN) riferibile cioè direttamente all'avvenuta emorragia, indipendente dall'azione traumatica e da altre condizioni atte a modificare il valore leucocitario.

Nelle mie osservazioni ho potuto constatare che la *leucocitosi postemorragica* si ha sempre nelle emorragie acute, siano o non traumatiche, accidentali od operatorie: essa non è molto cospicua, variando i suoi valori fra 10,000-15,000 leucociti per mmc. (11,600 l. in emorragia da ferita trasversale del collo, profonda, 14,000 l. in emoftoe da cardiopatia). Inoltre ho potuto constatare l'insorgere della leucocitosi postemorragica anche per emorragie interne viscerali, quali le emorragie cerebrali (13,000 l. in un caso di emorragia cerebrale intraemisferica, 18,000 l. in un caso di emorragia meningea con leptomeningite cronica) contrariamente all'opinione espressa da alcuni autori (BEZANÇON, LABBÉ) che queste forme non si accompagnino a modificazioni leucocitarie degne di menzione. Nei processi emorragici subacuti o cronici la leucocitosi è nulla o quasi. L'interpretazione più ovvia della leucocitosi postemorragica è che si tratti di una reazione degli organi emo-leucopoietici (midollo osseo) eccitati in senso compensatorio nella loro attività funzionale a motivo della cospicua sottrazione sanguigna. In questo senso depone il reperto morfologico del sangue il quale dimostra l'aumento in circolo degli elementi mielogeni. MAUREL osservò, mezz'ora dopo un salasso, la comparsa di una polinucleosi che si manteneva per tre-

quattro giorni. DOMINICI fa notare la comparsa in circolo, dopo le emorragie, di mielociti e di emazie nucleate.

Nelle mie osservazioni ho potuto constatare che i processi emorragici acuti sono accompagnati costantemente da una polinucleosi neutrofila assoluta (70-80 p. 100) alla quale si unisce una modica eosinofilia (1-2 p. 100) fatti che attestano l'immediata reazione del midollo osseo di fronte alla sottrazione sanguigna. Ho pure osservato la comparsa non infrequente di emazie nucleate e di corpuscoli, colorabili col bleu di metilene, in circolo Nei processi emorragici a lungo decorso, ho osservato che la reazione leucocitaria non oltrepassa i valori normali medi: tuttavia ho potuto rilevare la costante comparsa di una notevole reazione polinucleare eosinofila (6-7 p. 100) la quale, a sua volta depone per un'attività del tessuto leucopoietico, direttamente interessato alla rigenerazione delle emazie.

In questo senso interpreterei i reperti osservati nel caso già citato di anemia da profuse coprorragie emorroidarie, nel quale la percentuale degli eosinofili era del 6 p. 100 ed aumentò sino ad 11 p. 100 parallelamente all'aumento quantitativo degli eritrociti, e nel caso di anemia da epistassi continuata, nel quale il tasso percentuale degli eosinofili era del 7 p. 100.

Concludendo: la formola ematologica nelle *anemie postemorragiche* (non sintomatiche) presenta suoi reperti caratteristici, sia in rapporto al comportamento del tasso cromo-cito-leucometrico e del valor globulare, come al reperto morfologico delle emazie e dei globuli bianchi, tali che si prestano a differenziare queste forme di anemie da altre forme sostenute da condizioni morbose diverse (anchilostomiasi, tubercolosi polmonare, carcinosi gastrica, ecc.) e nelle quali non sono infrequenti le complicazioni emorragiche.

Vedremo, nel parlare di queste singole forme, le note ematologiche che ad esse corrispondono.

III. — **Anemie indirette** (o **secondarie**).

1. — MALATTIE INFETTIVE ACUTE.

Le infezioni acute, come cause di oligoemia costituiscono un ampio ed interessante argomento di studio, che richiederebbe particolare e diligente investigazione. Io non credo qui di dovermi addentrare in questo studio particolare, che mi porterebbe fuori dalla via tracciata; invero la varietà immensa di stati pa-

tologici che si riassume nella denominazione generale di malattie infettive, può determinare tali e così svariate modalità nel reperto ematologico, da rendere assai complessa una classificazione sistematica ed una esauriente trattazione di tutte. Pure le infezioni acute, considerate come causa di anemia, possono, sotto il rapporto ematologico, esser studiate anche sinteticamente nell'intento d'indagare le modificazioni riferibili più che alla natura e specificità dell'agente infettivo, alle modalità con le quali l'infezione si manifesta e alla reazione generale che essa ridesta nell'organismo. È appunto sotto questo punto di vista che qui credo trattare della morfologia del sangue nelle anemie da infezione acuta.

Anzitutto va distinta l'anemia che insorge per l'infezione in atto, e che chiamerei *anemia da infezione*, dall'anemia che si manifesta come esito di un'infezione pregressa (*anemia post-infettiva*). La prima forma è certamente più importante, dal lato ematologico: il suo grado dipende da vari fattori (eziologici, clinici, anatomo-patologici) i quali agiscono sia singolarmente, sia cumulativamente. Fra le affezioni più spiccatamente deglobulizzanti, gli autori designano il *reumatismo articolare acuto* (Sörensen, Reinert, Castellino, Jolly) e le affezioni reumatiche in genere (Jolly, Malassez): così che si potrebbe pensare ad un'azione emolitica, esercitata collettivamente dall'agente o dagli agenti eziologici dell'infezione reumatica. Io non credo di dover contraddire questo concetto: ma sarei d'avviso che non si debba dare all'ipoglobulia che accompagna le affezioni reumatiche, un valore diverso dall'ipoglobulia che si manifesta anche nelle altre forme infettive e che sta in rapporto non con la specificità dell'agente eziologico, bensì con la sua virulenza e con la sede, natura, diffusione delle alterazioni che esso ha provocato nell'organismo ammalato.

Per venir ad esempi pratici, io ricordo due casi di *poliartrite reumatica*, nell'uno dei quali (tenuto conto anche dell'errore riferibile alla concentrazione del sangue, per i profusi sudori che si hanno in queste affezioni), si aveva un'anemia assai leggera Hb 65, glob. rossi 4,440,000) mentre questa era molto più spiccata nel secondo (Hb 54, glob. rossi 3,506,000) nel quale le localizzazioni reumatiche erano assai più estese. Per riscontro accenno alle osservazioni di anemie gravi, in casi di *tubercolosi miliare acuta*, che parimenti vanno riferite all'intensità del processo tossi-infettivo. Così in un fanciullo colpito da tubercolosi miliare acuta, si aveva 60 Hb e 3,840,000 glob. rossi; in un se-

condo che aveva avuto un decorso più lungo e complicato, l'anemia era assai più intensa: Hb 35, glob. rossi 2,400,000. Anche nelle *pneumoniti*, affezioni che alcuni autori non ritengono capaci di dare spiccata ipoglobulia (JOLLY) ho potuto accertarmi che l'ipoglobulia durante lo svolgersi dell'infezione pneumonica esiste e spesso in grado notevole: anche qui l'intensità dell'anemia sta in rapporto con l'intensità del processo infettivo generale.

Così in due casi di grave *polmonite* ad esito letale, trovai anemia molto più spiccata (Hb 55, glob. rossi 2,944,000 nell'uno; Hb 68, glob. rossi 4,000,000 nell'altro) che non in un caso di pleuropolmonite a decorso più benigno (Hb 85, gl. rossi 5,840,000). Accenno ancora a reperti anemici di vario grado osservati nell'infezione tifica (valori cromometrici varianti fra 50-65 p. 100; citometria fra 2,500,000-4,000,000).

Nell'enumerazione di reperti cromo-citometrici, da me esposti, si sarà notato un fatto e cioè che la nota anemica è data quasi esclusivamente dal valore cromometrico, mentre il valore citometrico non sempre è abbassato, anzi non di rado si trova superiore alla norma.

Evidentemente l'alto valore citometrico non è che apparente e va riferito ad una concentrazione del sangue, che in queste affezioni febbrili possiamo facilmente spiegare con l'esagerazione della funzione respiratoria, con la aumentata diaforesi, con la diminuzione delle bevande ingerite e con tutte quelle condizioni che provocano eliminazione d'acqua dall'organismo. Ora è appunto noto come le poliglobulie relative si differenziano dalle poliglobulie vere (iperglobulie) oltre che per altri caratteri, anche per il fatto che l'aumento degli eritrociti non si accompagna ad un aumento parallelo dell'emoglobina (CALABRESE).

Dai dati esposti risulta quindi che nella valutazione dello stato anemico, nelle malattie infettive acute febbrili, acquisti un particolare valore l'indagine cromometrica: il reperto citometrico non dovrà per questo venir trascurato, chè anzi, seguìto accuratamente nelle varie fasi dell'affezione, permetterà d'accertare il reale valore numerico degli eritrociti, quando si modifichi lo stato di concentrazione relativa del sangue.

Fra i reperti da me osservati ricordo, fra i più tipici, quello di un paziente affetto da *reumatismo articolare* nel quale avevasi all'esame cromocitometrico, eseguito all'entrata in sala: Hb 85, glob. rossi 4,440,000. Dopo sette giorni, durante i quali l'ammalato aveva avuto febbre e abbondante diaforesi, si tro-

vava all'esame emometrico una lieve diminuzione dell'Hb (73 p. 100) e per contro, un aumento notevole degli eritrociti (5,440,000). Analogamente in un secondo caso, nel quale, all'ingresso in sala, avevasi 54 p. 100 di Hb e 3,506,000 glob. rossi, sette giorni dopo, rimanendo poco modificato il tasso emometrico (60 p. 100), il numero degli eritrociti aumentava a 5,000,000. Accceno ancora ad un caso di *infezione tifica* nel quale la poliglobulia relativa comparve nel primo periodo di malattia (Hb 66, glob. rossi 5,242,000) probabilmente in relazione, oltre che con la febbre, con lo stato diarroico, e andò via via scomparendo nelle fasi successive. La terza settimana, essendo il tasso cromometrico di poco diminuito (Hb 58) la citometria mostrava una diminuzione degli eritrociti a 3,286,000.

Come esempi di poliglobulia relativa cito ancora i reperti osservati in una *pleuropolmonite* poco prima, e immediatamente dopo la defervescenza critica (1.° Hb 85, glob. rossi 5,840,000; 2.°: Hb 72, glob. rossi 5,700,000).

Definito così il significato del reperto cromo-citometrico negli stati infettivi, resta a dire del valore che assume in queste forme morbose, la leucocitosi. Le osservazioni cliniche e sperimentali hanno stabilito che le variazioni leucocitarie nelle infezioni, non dipendono dalla causa patogena ma dal modo di reazione dell'organismo all'influenza morbosa. Lo studio sperimentale delle infezioni dimostra che le iniezioni negli animali di colture microbiche diverse (b. di EBERTH, *coli*, *proteus*, streptococco, pneumococco, b. tubercolare), provocano reazioni ematologiche che corrispondono ad un tipo unico: la reazione si inizierebbe con una fase iniziale di *ipoleucocitosi* (EVERARD, DEMOUR, LÖWIT, WERIGO, GOLDSCHEIDER): segue una seconda fase d'*iperleucocitosi polinucleare* ed infine una terza di ipoleucocitosi mononucleare seguita da eosinofilia (ACHARD). Ma clinicamente non assistiamo ad una successione fenomenologica così costante e rigorosa e ciò per vari motivi: anzitutto all'indagine ematologica ricorriamo ordinariamente quando i fenomeni morbosi sono già manifesti: così che riusciamo a sorprendere solo una, o una parte delle fasi per le quali si svolge la reazione leucocitaria: di più è chiaro che le infezioni umane si manifestano con lesioni, sintomi, reazioni le quali son soggette a variare profondamente da caso a caso, il che non è delle sperimentali, provocate in condizioni determiminate e costanti. Di qui la differenza fra i dati clinici e quelli sperimentali. Clinicamente la maggior parte degli stati infettivi, si manifesta con iperleucocitosi: tuttavia in alcune forme è co-

stante la leucopenia. L'iperleucocitosi stessa può stabilirsi a carico dei polinucleari (polinucleosi) come dei mononucleari (mononucleosi).

Ora tutti questi diversi tipi di reazione non si dovrebbero attribuire che ad una variazione della rapidità con la quale si succedono le tre fasi fondamentali delle reazioni leucocitarie (ACHARD). Fra le malattie infettive che si accompagnano ordinariamente a iperleucocitosi polinucleare cito, come le più comuni, oltre ai processi suppurativi, la *pneumonite* e le infezioni pneumococciche in genere, il *reumatismo articolare* acuto, ecc. L'iperleucocitosi è a tipo mononucleare nel *vaiolo*, *varicella*, ecc. Delle infezioni con leucopenia, la più tipica è l'*infezione Eberthiana*. Io non mi dilungo a descrivere particolarmente le reazioni leucocitarie nelle singole forme morbose infettive. Dirò invece succintamente del valore clinico generico dell'indagine leucocitaria. Da quanto ho sopra esposto, appare che il valore diagnostico della leucocitosi negli stati infettivi è molto limitato. Essa invece potrà recar luce al giudizio prognostico. Gli autori sono ormai concordi nell'assegnare alle variazioni leucocitarie un ufficio di difesa dell'organismo in quanto concorrono a produrre l'immunità, sia questa dovuta alla *fagocitosi* (METSCHNIKOFF) ovvero alla secrezione di sostanze *battericide* (*alexine:* BUCHNER).

Il grado, la durata della reazione leucocitaria, le modalità con le quali essa si manifesta, sono tutti segni che, opportunamente interpretati, possono acquistare un valore prognosticamente definito.

Per servirmi di esempi pratici cito qualche caso da me osservato. La *polmonite* è caratterizzata da una reazione leucocitaria vivace, che segue quasi fedelmente l'evoluzione della curva termica e che nei casi a decorso ordinario raggiunge cifre massime di 15-20,000 l. (LOEPER). Ricordo un caso di pleuropolmonite nel quale il tasso leucocitario medio di 14,000 l. si abbassò bruscamente durante la crisi a 9,600. Ora la constatazione in un pneumonico di una iperleucocitosi polinucleare progressivamente crescente è un segno prognosticamente infausto e che depone per la trasformazione purulenta (epatizzazione grigia) dell'essudato pneumonico.

Un significato parimente infausto acquista nei pneumonici la constatazione di una leucopenia, da HAYEM e GILBERT constatata nelle pneumoniti a forma tifosa, atasso-dinamiche e in genere nelle forme gravi (SADLER, RIEDER, TCHISTEWICH). In due casi ebbi un reperto che conferma il fatto enunciato dai predetti

autori: si trattava di due pazienti affetti da pneumonite adinamica, nei quali il tasso leucocitario era bassissimo (4,230 l. nel primo; 5,400 nel secondo), segno che doveva interpretarsi con l'esaurimento del potere reattivo degli organi leucopoietici. Un significato diverso ha la *leucopenia* in altri stati infettivi: così nel tifo la leucopenia è la regola e non ha valore prognostico sfavorevole. Sulla sua interpretazione non regna fra gli autori uniformità di vedute. Si tratterebbe secondo alcuni di un'esagerazione dell'azione leucolitica esercitata dalla milza (ACHARD), secondo altri di una assenza di azione chemiotattica da parte del bacillo di EBERTH o di un'azione necrotizzante che esso esercita sugli organi leucopoietici (BEZANÇON); comunque la leucopenia è esponente ordinario dell'infezione tifosa nella quale il valore leucocitario può scendere a 2,000-1000 b. per mmc. (GIUDICEANDREA, LIMBECK, KOHLER, RIEDER, HAYEM). Fra i miei casi cito come dimostrativo uno, nel quale, durante la prima settimana di malattia, i leucociti erano 4,200 per mmc. Ora in un *ileotifo*, nel quale si sia constatata la reazione leucopenica, la comparsa di un'iperleucocitosi acquista un alto valore semeiologico, come indice di una complicazione (pneumonite, bronchite, suppurazione, emorragie, perforazioni); e specialmente nella diagnosi di perforazione intestinale, durante il decorso dell'infezione tifica, l'esame leucocitario costituisce un prezioso sussidio (CABOT, BLAKE, HUBBARD, CUTHING) come elemento diagnostico precoce.

Fra i miei reperti ricordo quello di un paziente affetto da ileotifo grave, con broncopolmonite complicante, e nel quale la leucocitosi raggiunse la cifra di 20,000 l. poco prima dell'esito letale.

Voglio infine richiamare l'attenzione sul reperto leucocitario in alcune affezioni tubercolari a decorso acuto (tubercolosi miliare, meningite tubercolare) nelle quali ho constatato leucocitosi di discreta intensità (12-19,000 l.), un reperto corrispondente adunque a quello degli stati infettivi acuti.

Concludendo: nelle anemie sostenute da stati infettivi, l'indagine ematologica può fornire al clinico un insieme di reperti che, opportunamente collegati e interpretati gli forniscono elementi utili a chiarire il quadro patogenetico del processo anemico e ad avvalorare il criterio prognostico. Giova ancor qui ripetere l'opportunità che l'indagine ematologica sia ripetuta in relazione ai vari stadi della malattia, sia completa, comprenda ciòè le variazioni numeriche e qualitative complessive di tutti gli elementi del sangue.

2. — Malattie infettive croniche (Tubercolosi).

Nota. — Sulle anemie secondarie a *processi tubercolari* rimando al mio lavoro: *Beitrag zur klinischen Hämatologie der Tuberkulösen Anämien. Medizinischen Klinik,* Berlin 1907, n. 22.

Riporto qui solo le conclusioni in esso enunciate:

In rapporto agli stadi di evoluzione della tubercolosi si osservano determinati tipi ematologici e cioè:

1.° Nella *tubercolosi iniziale* (pura) constatiamo un'*anemia di tipo clorotico*, con valori leucocitarî bassi, diminuzione dei polinucleari neutrofili ed evidente linfocitosi. V'ha eosinofilia, però non costante; l'iodoreazione è negativa.

2.° In un periodo ulteriore constatiamo valori cromocitometrici normali o subnormali, leucocitosi pure normale, ma polinucleosi ed eosinofilia di medio grado. L'iodoreazione è negativa o appena positiva.

3.° Nei processi tubercolari febbrili acuti si verifica, in una fase iniziale, una evidente iperleucocitosi polinucleare, di breve durata, seguita da una fase leucopenica. Il valore delle cellule eosinofile presenta un rapporto inverso colla temperatura.

4.° Nella tubercolosi avanzata si osserva sempre una anemia grave; in modo pressochè costante, si ha pure un'iperleucocitosi con polinucleosi; l'iodoreazione è positiva.

3. — Anemie parassitarie.

La denominazione di anemie parassitarie è stata opportunamente adottata da Hoffmann nel 1893 per definire quelle anemie che sono sostenute da agenti parassitari, l'azione dei quali sulla crasi sanguigna, è esplicata sia direttamente, penetrando in circolo e distruggendo i globuli rossi del sangue (parassita malarico), sia indirettamente producendo tossici ad azione emolitica che vengono successivamente portati in circolo (elminti intestinali). Di qui la distinzione naturale delle anemie parassitarie in due gruppi: 1.° Anemia da parassiti del sangue. 2.° Anemia da elminti.

Anemia da parassiti del sangue. Malaria.

L'infezione malarica è causa di anemie notevoli, rapide, che possono assumere il tipo, tanto dell'anemia secondaria semplice, quanto dell'anemia grave e della perniciosa progressiva, a se-

conda dell'intensità della forma clinica con la quale l'infezione si manifesta.

Le osservazioni ematologiche, ormai numerosissime eseguite nelle varie fasi dell'accesso di febbre intermittente, hanno permesso di seguire via via il processo di deglobulizzazione operato dal parassita malarico e di stabilire nettamente le basi patogenetiche dell'*anemia malarica*. La diminuzione dei globuli rossi si manifesta, nel modo più evidente, anche dopo un solo accesso, anzi è provato che il 1.° accesso è il più deglobulizzante e può ridurre la cifra dei globuli rossi di un milione. Dionisi in dodici ore constatò in una malaria la diminuzione di 500,000 globuli rossi. De Renzi riporta quattro casi nei quali durante l'accesso si osservò una diminuzione di 300,000 glob. rossi. Io ho osservato dal lato ematologico tredici casi di infezione malarica di forme diverse. Nelle *forme acute* terzanarie e quartanarie, durante la prima settimana (6 casi) ho rilevato nella maggior parte, anemia di diverso grado con valori emoglobinici varianti da *sessanta* a *trenta* per cento (in media 44,6 p. 100) e valori citometrici varianti fra 2,800,000 e 4,040,000 (in media 3,230,000 glob. rossi).

Rogers ammette che il valore globulare in questa anemia si mantenga normale, affermazione che è contradetta dalla osservazione dei miei casi nei quali, tranne in uno (nel quale il valore globulare era uguale a 1,09), osservai una costante diminuzione dell'Hb proporzionalmente più intensa di quella dei globuli rossi con valori globulari varianti fra 0,53 e 0,96 (in media 70,9 p. 100). Non sempre tuttavia riscontriamo l' ipoglobulia nei malarici acuti: talora n'è dato osservare un numero di eritrociti normale o anche superiore alla norma. Così in due miei casi l'esame ematologico dava rispettivamente nel 1.° Hb 72, globuli rossi 5,610,000 e nel 2.° Hb 70, glob. rossi 5,280,000.

Ora è d'uopo ammettere che in qualche caso l'azione deglobulizzante del parassita malarico sia mascherata, in parte almeno da uno stato di concentrazione relativa del sangue, in seguito ai profusi sudori che seguono ciascun accesso febbrile, di qui l'interpretazione dei reperti ora esposti, interpretazione che trova indirettamente una conferma nel fatto che la poliglobulia non è accompagnata da un aumento corrispondente del tasso emometrico, cosicchè il valore globulare è uguale a 0,64 nel primo caso e a 0,66 nel secondo. Si deve ancora invocare, a questo riguardo, la possibilità di una rapida rigenerazione delle emazie, come dirò fra poco.

L'*esito finale* di un attacco di febbri intermittenti è un'anemia profonda, che in poche settimane può raggiungere limiti estremi. KELSCH osservò anemie nelle quali il tasso citometrico era ridotto a 1,000,000 e persino a 500,000 glob. rossi per mmc. e osservazioni analoghe sono riferite da ROSSONI, NEGRO, BALP, ASCOLI, ecc.

Nella infezione *malarica cronica* si osservano le anemie più gravi nelle quali il tasso citometrico può scender sino a 1,200,000 (DE RENZI) ed anche al disotto. KELSCH riporta un caso nel quale si arriva a 503,000 glob. rossi. Il decorso di queste anemie può assumere il tipo pernicioso progressivo. Uno degli agenti principali ne è il parassita delle estivo-autunnali, per la tendenza sua a localizzarsi nel midollo delle ossa (BASTIANELLI, BIGNAMI).

È bene riconoscere tuttavia che non sempre si verificano in queste come nelle altre forme di paludismo cronico, anemie così gravi. In un caso di estivo-autunnale, che datava da qualche tempo, constatai un tasso emometrico di 50 p. 200 e 3,200,000 glob. rossi, ed in un paziente affetto da cirrosi epatica malarica, 55 p. 100 di Hb e 3,040,000 glob. rossi ed ancora in due casi di infezione palustre cronica 60 p. 100 di Hb e 3,100,000 glob. rossi, nel primo, 70 di Hb e 4,500,000 glob. rossi nel secondo.

L'intensità dell'anemia è in rapporto alla frequenza degli accessi ed al numero dei parassiti: le anemie più gravi si osservano quando gli accessi si ripetono a brevi intervalli, senza dar campo al midollo osseo di riattivare un'efficace rigenerazione degli eritrociti distrutti: ma nelle forme con accessi ripetentisi a distanza, tanto più se si è istituita la cura specifica, l'anemia è lieve e può anche mancare (MARCHIAFAVA, BIGNAMI). In complesso si può affermare che l'infezione malarica può determinare diverse *varietà cliniche di anemie*, corrispondenti a distinti tipi anatomo-patologici. Quattro sarebbero, secondo i nostri autori (BIGNAMI, MARCHIAFAVA, DIONISI) i tipi principali:

1.° *Anemia* coi caratteri dell'anemia secondaria, a decorso e prognosi favorevole. Può manifestarsi con segni di iperattività riparatrice del midollo osseo (presenza in circolo di globuli rossi nucleati) o con segni d'insufficienza funzionale del midollo osseo (assenza di globuli rossi nucleati).

2.° *Anemia* col tipo di anemia *perniciosa* progressiva, ad esito letale, con degenerazione megaloblastica del midollo osseo.

3.° *Anemia progressiva* in relazione con la mancata rigenerazione dei globuli rossi da parte del midollo osseo.

4.° *Anemia cronica* che entra nel quadro della cachessia malarica e nella quale il midollo osseo subisce un processo di sclerosi.

*
* *

Sulla morfologia del parassita malarico non credo di dover qui spender parole. Solo confermo di avere potuto constatare che, nelle prime fasi d'evoluzione, l'ameba malarica aderisce alla superficie esterna del globulo rosso (MARCHIAFAVA, BIGNAMI, SERRA), cosicchè con l'osservazione minuta, la piccola ameba appare in un piano più elevato di quello del globulo rosso. Il reperto dell'ameba malarica è un elemento diagnostico prezioso: ma può essere negativo. In tal caso tornerà utile un accurato studio morfologico degli elementi del sangue (policromatofilia, granulazioni basofile, globuli rossi nucleati, corpuscoli di POGGI, melanemia, eritropicnosi) e essenzialmente l'indagine leucocitaria sia sotto il rapporto quantitativo che qualitativo.

Il comportamento della leucocitosi nell'infezione malarica va considerato sotto diversi punti di vista. Si ritiene che l'infezione malarica determini modificazioni fondamentali nella crasi sanguigna, imprimendo alla formola leucocitaria un tipo costante.

Alcuni autori si sono proposti di stabilire le modificazioni della leucocitosi in rapporto alle singole fasi cliniche dell'accesso malarico (BILLET).

Ma non è a credere che una tale schematizzazione delle modificazioni leucocitarie corrisponda realmente alla constatazione della pratica clinico-ematologica. Generalmente sia durante, sia fra gli accessi, è stata rilevata dalla maggior parte degli autori (TÜRK, KELSCH, BASTIANELLI, VINCENT, ROGERS) l'esistenza di una leucopenia più o meno marcata. Le mie osservazioni mi hanno confermato essere la leucopenia il reperto che più frequentemente occorre osservare nel sangue malarico. Fra i più dimostrativi cito i reperti osservati in un paziente affetto da febbre terzana nel quale i leucociti, durante l'accesso, erano 4200 per mmc. e 4600 erano nella fase di apiressia, come in un malarico cronico nel quale i leucociti, prima dell'accesso erano 4000 per mmc. e durante l'accesso 3800, ed infine in un quartanario nel quale al mattino, all'acme dell'accesso febbrile, i leucociti erano 6400 e poche ore dopo, durante la defervescenza 8000.

Tuttavia in qualche caso ho rilevato leucocitosi di modico grado: 11,600 in una terzana doppia, 10,800 in una malaria complicata con anchilostomiasi, 10,800 in una perniciosa, reperti osservati tutti in periodo di apiressia. Cosicchè ammettendo che la leucopenia sia di regola nell'infezione malarica, non si può

negare che possano verificarsi nel suo decorso periodi di lieve e fugace leucocitosi, i quali forse molte volte sfuggono all'indagine ematologica appunto per la breve durata. La leucopenia secondo ROGERS sarebbe in relazione col grado dell'anemia, concetto che forse corrisponde bene, ma che non chiarisce la genesi del processo leucopenico. A me invece dall'osservazione dei miei casi, risulterebbe un dato che può agevolare l'interpretazione della leucopenia malarica e cioè la leucopenia (e subordinatamente l'anemia) è più accentuata nei casi che presentano una più cospicua splenomegalia, il che fa intravedere un legame fra queste forme e le anemie leucopeniche degli splenomegalici.

Da ultimo un cenno sulla formola leucocitaria dei malarici:

Molti autori concordano nel ritenere che la leucocitosi dei malarici sia essenzialmente una linfocitosi (BILLET). Si avrebbe cioè un aumento dei linfociti più cospicuo all'inizio dell'accesso (VINCENT, BASTIANELLI), e costante in tutte le fasi del processo malarico. DE RENZI ritiene che all'acme dell'accesso si abbia diminuzione dei polinucleari e dei linfociti, con aumento dei grandi mononucleari. Non si avrebbe mai aumento dei polinucleari nè all'inizio, nè alla fine dell'accesso. Gli eosinofili subirebbero un aumento all'inizio dell'accesso secondo BASTIANELLI, alla fine secondo BILLET. STEPHAN, e CRISTOFERS, ROGERS, POECH ritengono caratteristico nei malarici, l'aumento dei grandi mononucleari, specie dopo gli accessi.

CABOT, ROGERS osservarono in alcuni casi la presenza in circolo dei mielociti.

Certo i dati ora esposti non rilevano un'eccessiva uniformità nei risultati dei singoli autori, sulle modificazioni morfologiche della reazione leucocitaria nei malarici. Per ciò che si riferisce alla mia osservazione personale, non posso accettare, in senso assoluto, che non si abbia mai polinucleosi nei malarici: in un caso di febbre estivo-autunnale, senza che esistessero speciali complicazioni morbose, constatai una polinucleosi spiccata 77-80 p. 100 polinucleari neutrofili (l. 10,100 9,000 per mmc.) che contrasta con tutti i reperti degli altri casi, tanto che si può considerare come un'eccezione.

In tutti gli altri casi. ho invece costantemente osservato: diminuzione dei polinucleari neutrofili, aumento dei *linfociti* che raggiunge il suo acme talora già all'inizio dell'accesso, talora più tardi verso la fine, aumento dei *grandi mononucleari*, che di solito si fa più spiccato dopo l'accesso. Gli eosinofili ordinariamente nella fase apiretica, aumentano.

Concluderei quindi per una formola leucocitaria generale dell'anemia malarica caratterizzata da *mononucleosi* durevole, reazione alla quale prendon parte in più forte misura i linfociti ed in grado minore i grandi mononucleari. Questo carattere, quando esiste è un ottimo elemento semeiologico per differenziare l'infezione malarica da altre forme febbrili (tifo, vaiolo, febbricola), le quali pur provocando una leucocitosi mononucleare, non presentano una mononucleosi così intensa e duratura come quella del processo malarico.

4. — ANEMIE DA ELMINTI.

Il capitolo delle anemie da elminti è fra i più interessanti della moderna patologia. Alla forma classica di questo gruppo, l'anemia da anchilostomiasi, si aggiunsero ben presto osservazioni che indubbiamente attestano l'esistenza di anemie sostenute da elminti intestinali di forme diverse (*brotriocephalus, tricocephalus, ascaris*) alcuni dei quali ritenuti per molto tempo affatto innocui. Così è accertato che l'ascaride suscita nei bambini uno stato anemico, che il *tricocephalus* può dare un quadro di anemia analoga all'anchilostomo anemia (DE RENZI, SANDLER). Io stesso ho osservato un'anemia di notevole intensità (Hb 40, glob. rossi 2,228,000) in un uomo di 47 anni, affetto da accessi colici e diarree profuse, nel quale l'esame delle feci rivelava solo la presenza di uova di tricocefalo in discreto numero. Lo studio generale dell'anemia da elminti si è iniziato con le indagini sulla patogenesi dell'anemia da anchilostomiasi. La primitiva teoria della sottrazione diretta di sangue, dimostratasi insufficiente a dar ragione di tutte le manifestazioni morbose dell'anchilostomanemia fece sorgere il dubbio che altri fossero i momenti patogenetici dell'anemia (DE GIOVANNI).

E sorse la teoria tossica (LUSSANA, CRISAFULLI, ARSLAN) che mette in relazione le alterazioni della crasi sanguigna, negli anchilostomiaci, con principî tossici elaborati dal parassita, e dotati di azione emolitica. Le indagini successive estesero poi questo concetto a tutta la classe dei parassiti intestinali, nei quali tutti sono dimostrabili organi ghiandolari a secrezione tossica. Quindi è razionale il concetto di considerare tutti i parassiti intestinali come agenti di anemia. Recentemente RIVARONO, studiando l'azione del succo di parassiti intestinali sull'ossiemoglobina, ha dimostrato che esso ha un'azione riducente sull'emoglobina, dimostrabile all'esame spettroscopico e in tutto analoga all'azione esplicata dal succo dei tumori maligni (S. PIETRO).

In quale senso ed in quale misura agiscano i tossici parassitarii sulla crasi sanguigna è ancora alquanto oscuro.

Sulla questione se siano o meno ammissibili anemie perniciose progressive esclusivamente sostenute da elminti, quali sono da alcuni autori riferite (da anchilostoma, da botriocefalo, da tricocefalo, da tenia) ho già espressa la mia opinione trattando dell'anemia perniciosa essenziale.

Per ciò che si riferisce alla mia osservazione diretta, non ho potuto constatare negli anchilostomiaci anemie a decorso progressivo: anzi mi sono accertato del miglioramento della crasi sanguigna nei pazienti sottoposti al trattamento antielmintico. Il valore cromocitometrico, negli anchilostomiaci da me studiati, raggiungeva cifre assai basse: Hb 50-30 p. 100, glob. rossi fra 1,584,000 e 3,440,000. Tuttavia in un individuo anchilostomiaco e malarico (in periodo febbrile), constatai un reperto (Hb 70, glob. rossi 5,280,000) il quale data la doppia causa anemizzante riesce un po' strano anche ammettendo un certo grado di concentrazione del sangue in relazione col processo febbrile. Il valore globulare in nessun caso superava l'unità, pur avvicinandosi spesso alla norma (0,90-0,99).

Dei miei pazienti fornaciai o contadini, nessuno aveva contratto la malattia lavorando nelle miniere e questo faccio notare perchè credo che la cosidetta *anemia dei minatori*, nella quale la deglobulizzazione raggiunge limiti estremi, debba essere considerata come qualcosa di più complesso di una semplice affezione parassitaria, e che fra i momenti patogenetici di questa grave forma di anemia, l'anchilostoma non rappresenti l'agente causale esclusivo.

Anemie di grado limitato ho osservato in un paziente affetto da tenia nana (Hb 65, glob. rossi 3,440,000, V = 0,94) e in uno affetto da tenia solium (Hb 60, glob. rossi 3,280,000, V = 0,93).

La leucocitosi, nei casi complessivamente considerati, non mi è apparsa mai a tipo leucopenico, solo in qualche anchilostomiaco ho trovato cifre leucocitarie un po' basse (6,800-5,200 b.) in relazione, per lo più, con complicazioni morbose che sogliono accompagnarsi a deficiente leucopoiesi (tubercolosi), o talora col forte grado d'anemia. Ciò che tengo a metter in rilievo è che in queste anemie parassitarie non si osserva ordinariamente la leucopenia che è invece caratteristica dell'anemia perniciosa essenziale.

Nella maggior parte dei casi ho rilevato una leucositosi di medio grado: 13,600 l. in una elmintiasi da tenia nana: 10,600-11,600 in due anchilostomiaci: 17,000 in un'anemia da tricocefalo. Re-

perti analoghi sulla leucocitosi nell'elmintiasi trovo nei casi riferiti da altri autori (CONSALVI, ROGERS).

Di notevole interesse è lo studio della morfologia leucocitaria. La nota caratteristica della leucocitosi da elminti è l'aumento dei polinucleari eosinofili, i quali possono in taluni casi raggiungere cifre assai elevate. Sulla frequenza della *eosinofilia nella elmintiasi*, fanno fede le numerose osservazioni dei vari autori: così nell'elmintiasi per ossiuri si avrebbe eosinofilia del 4-5 p. 100 (WEIL) e anche del 16 p. 100 (BUCLERS); per ascaridiasi si osservarono percentuali del 3-6 p. 100 (LIMASSET, BESANÇON e LABBÉ) e del 19 p. 100 (BUCLERS); per tenia l'eosinofilia salirebbe a 8 p. 100 (BUCLERS) e talora persino a 26 p. 100 (LIMASSET) e 34 p. 100 (LEICHTENSTERN).

La trichinosi può dare elevate eosinofilie 34 p. 100 (BROWN); 86 p. 100 (KERR); come pure la cisti da echinococco (PATELLA-MEMMI 7-20 p. 100; ACHARD e CLERC 40 p. 100; SELIGNAN e DUDGEON 57 p. 100). Negli anchilostomiaci è pure regola una eosinofilia che può salire ad altre cifre (MUELLER, RIEDER e ZAPPERT 17 p. 100; LEICHTENSTERN 72 p. 100; SCHAUMANN, ecc).

Dal lato semeiologico il reperto dell'eosinofilia ha realmente un significato particolare in quelle anemie nelle quali già non si fosse sospettata l'origine parassitaria, trascurando l'esame delle feci (dato che si tratti per es. di elmintiasi intestinale). Ricordo a questo proposito un caso istruttivo.

Un individuo di 68 anni viene inviato all'ospedale come sospetto di carcinosi gastrica: presentavasi assai denutrito, pallido, accusava turbe gastriche; all'esame del contenuto gastrico si rilevava assenza di HCl libero e presenza di acido lattico: ma essendo negativo ogni dato obbiettivo, si doveva limitarsi ad ammettere l'esistenza di una gastrite cronica.

L'esame del sangue il 17 dicembre 1905, dava il seguente reperto: Hb 40, glob. rossi 3,200,000, V = 0,62; glob. bianchi 11,600 (polinucleari 48 p. 100; eosinofili 10 p. 100; linfociti 25 p. 100; grandi mononucleari 8 p. 100). Si aveva cioè anemia accentuata con modica leucocitosi e notevole polinucleosi eosinofila che richiamò subito la mia attenzione. Il paziente fu sottoposto ad un trattamento terapeutico grazie al quale scomparvero i disturbi gastrici e migliorò lo stato soggettivo generale. Pure gli esami ematologici successivi mostravano una tendenza del processo anemico ad accentuarsi (il 24 dicembre: Hb 35, glob. rossi 2,648,000, V = 0,66) mentre diminuiva il tasso leucocitario (l. 5600) e contemporaneamente la percentuale degli eosinofili subiva un aumento notevolissimo (23 p. 100). Questa volta il fatto assumeva un significato preciso e pensai subito alla possibilità di un'elmintiasi intestinale: infatti l'esame delle feci mi dimostrava la presenza di numerose uova di anchilostoma *duodenalis* e di *tricocephalus*. Il paziente fu subito sottoposto al trattamento antielmintico: dieci giorni dopo, ripetendo l'esame del sangue, constatavo un lieve aumento dei globuli rossi (3,120,000) e dei leucociti (7000): l'eosinofilia era sempre elevata (23 p. 100), di più notavo in circolo una modica percentuale di mielociti eosinofili (2 p. 100, reperto notevole in quanto sta ad indicare nettamente l'attiva partecipazione del midollo osseo in questa particolare reazione. L'ammalato volle uscire pochi giorni dopo dall'ospedale, pur non essendo completamente guarito.

Un altro caso di anchilostomiasi mi presentò un notevole grado di polinucleosi eosinofila (10,600, eosinofili 16 p. 100); ma in alcuni casi la percentuale degli eosinofili mi risultò scarsa (2 p. 100 in un caso) ed anche nulla: così gli eosinofili mancavano in un anchilostomiaco con entero-peritonite specifica e raggiungevano il 75 p. 100 in un anchilostomiaco con infezione malarica. In due pazienti affetti da tenia riscontrai una percentuale di 4 p. 100 eosinofili, e in un'anemia da tricocefalo di 3 p. 100 di eosinofili.

Dai dati sin qui esposti si possono trarre alcune pratiche deduzioni e cioè: 1.° che l'*eosinofilia* è uno dei sintomi più salienti dell'anemia da elminti, cosicchè la sua constatazione, assume in casi particolari un vero valore semeiologico; 2.° il reperto della polinucleosi eosinofila non è tuttavia un esponente costante nè assoluto dell'elmintiasi intestinale; esso cioè non è patognomonico, ma esprime tutt'al più un'attitudine reattiva del tessuto leucopoietico di fronte ai processi tossici suscitati dall'attività biologica dei parassiti.

Non è qui il luogo di discutere sulla funzione degli eosinofili, se essi cioè partecipino attivamente alla produzione di sostanze antitossiche ovvero siano spettatori passivi delle reazioni medesime.

Il reperto quantitativo e morfologico della leucocitosi nei casi da me riportati, dimostra che il più delle volte si ha un'eosinofilia assoluta e che vi partecipa direttamente il tessuto mielogeno. Trovo quindi razionale la supposizione che l'eosinofilia sia in relazione coll'azione diretta delle tossine sul midollo osseo (Liamberger-Pröscher). La sua intensità è indice, ad un tempo, e dell'intensità del processo tossico, e dell'attitudine reattiva dell'organismo, è quindi, in quest'ultimo senso un segno prognosticamente favorevole. Un'eosinofilia scarsa, invece verrà riferita o alla debole azione tossica esplicata dai parassiti (come nei due casi da me riferiti di elmintiasi da tenia) o alla scarsa attitudine reattiva dell'organismo, come nei due anchilostomiaci già citati, nell'uno dei quali esisteva un'infezione malarica, nell'altro un'entero-peritonite specifica.

IV. — **Anemie da intossicazioni (professionali, organiche).**

Delle intossicazioni professionali la meglio studiata dal lato ematologico è certamente l'intossicazione da piombo. La maggior parte degli autori attribuisce all'intossicazione saturnina sia acuta che cronica, un' azione eminentemente anemizzante. Brochin

avrebbe osservato in un caso un'ipoglobulia delle più gravi: 1,300,000 glob. rossi. D'altra parte alcuni autori in individui saturnini avrebbero osservato reperti citometrici di poco inferiori alla norma. Il PIERACCINI in 13 casi riferisce cifre varianti fra i 3,550,000 e i 4,950,000; dal che senza negare l'azione anemizzante del piombo, questo autore si chiede se operai intossicati da piombo, non contraggano verso questo tossico un'abitudine o un'immunità.

Comunque è certo che il grado dell'ipoglobulia sta in relazione con l'intensità e con la durata dell'azione tossica. Ebbi occasione di praticare l'esame ematologico in alcuni saturnini i più entrati all'ospedale con accessi colici: in tutti eravi ipoglobulia di un certo grado, l'intensità della quale mi apparve in rapporto diretto con la durata dell'intossicazione e con la coincidenza di accessi colici. Così contai 2,400,000 glob. rossi in un saturnino cronico (verniciatore d'anni 50) con accessi colici, 3,120,000 in un tipografo (54 anni), pure saturnino cronico con accessi colici, 3,641,000 in un verniciatore di 35 anni con accessi di colica acuta, 3,141,000 in un saturnino cronico semplice. L'emoglobina era in tutti i casi diminuita, ma non sempre in proporzione maggiore dei globuli rossi come vorrebbero alcuni autori. In senso assoluto l'ipocromia mi risultò molto più accentuata sotto l'accesso colico (Hb 40-45 %) che non nella fase d'intossicazione cronica lenta (Hb 65): il valore globulare pure risultava diminuito durante l'accesso colico (in 2 casi: 0,54-0,64): ma la diminuzione era minima nel caso che presentava l'ipoglobulia più intensa (V = 0,93) e superava l'unità nel caso di lenta intossicazione semplice.

In rapporto alla morfologia del sangue nei saturnini, alcuni autori hanno descritto alterazioni morfologiche e strutturali dei globuli rossi come caratteristiche delle intossicazioni da piombo. MALASSEZ ritiene costante l'aumento nel diametro (macrocitemia), la rigidità dei glob. rossi. Altri autori (GRAWITZ, SABRAZÈS, BOURLET, VON EMDEN) hanno richiamato l'attenzione sulla presenza di granulazioni basofile negli eritrociti. Sul valore clinico delle granulazioni basofile dei globuli rossi, il GRAWITZ insiste anche recentemente, ritenendo questo uno dei segni più precoci e più sicuri per riconoscere l'intossicazione da piombo. Ulteriori indagini fatte in questo senso confermerebbero (PIERACCINI) il valore diagnostico della eritro-granulo-basofilia saturnina, ritenendolo un sintomo di importanza eguale a quello della presenza del piombo nelle urine. Io non posso portare un largo contributo

personale alla questione: nei saturnini da me osservati ho potuto riscontrare la presenza pressochè costante di granulazioni basofile nelle emazie, come pure di una evidente reazione policromatofila. Tuttavia non credo che a questo reperto si debba attribuire un valore diagnostico assoluto, come si trattasse di una reazione specifica della intossicazione da piombo. Sui globuli rossi a granulazioni basofile (*punktierte erytrocyten*) si è raccolto un ricco materiale di osservazioni che permette di ritenerli esponente di pressochè tutti gli stati anemici in genere (anemia perniciosa; EHRLICH, KLEIN, ZENONI, LENOBLE, ENGEL), sebbene siano più frequenti negli stati tossici, specialmente nell'avvelenamento da piombo. Sull'interpretazione dei granuli basofili non v'è accordo. Due sono le teorie principali:

1.° La teoria della degenerazione granulare sostenuta da GRAWITZ, BLOCH, HAMEL e recentemente da SAMELE, che li ritiene un prodotto di degenerazione del protoplasma dell'emazia, sotto l'azione deleteria esercitata dai prodotti tossici.

2.° La teoria opposta, sostenuta da NAEGELI, SCHMIDT, PAPPENHEIM, TÜRK, e recentemente da MAYER e SPERONI, sostiene che essi sono l'espressione di fatti rigenerativi: si tratterebbe cioè di eritrociti giovani contenenti ancora i residui del disfacimento del nucleo. Ma per quanto molti dati anche recenti (ROSIN, BIBERGEIL, CESARIS, DEMEL) parlino in favore di questa teoria, identificando i granuli basofili colla sostanza granulo-filamentosa colorabile a fresco col *brillant-Creylblau* nei globuli giovani, pure il significato delle granulazioni basofile non è a ritenersi come definitivo (FERRATA).

Veniamo alla leucocitosi. La maggior parte dei veleni provoca nel sangue una iperleucocitosi polinucleare, neutrofila. Così è dell'intossicazione per piombo, la quale a quanto GRAWITZ afferma, può provocare attivissima rigenerazione di globuli bianchi tali da simulare la leucemia. Ritenendo questo reperto come eccezionale, pure è da tutti gli autori, segnalata l'esistenza di un'iperleucocitosi nell'intossicazione acuta per piombo e durante gli accessi colici. Il saturnino cronico non modificherebbe invece, il tasso leucometrico (PIERACCINI), anzi tenderebbe ad abbassarlo sotto la norma (ACHARD-LOEPER). I miei casi seguono appunto questa regola: in tre saturnini sotto gli accessi colici esisteva una leucocitosi di discreto grado (11,200 12,000-18,500 Gb.) a tipo polinucleare (68-70 p. 100 polinucleari neutrofili) e con lieve eosinofilia (1-2 p. 100). Invece in un saturnino cronico semplice il tasso leucocitario era assai basso (5,800 Gb.) con un reperto morfologico analogo ai precedenti.

5. — ANEMIE SECONDARIE A NEOPLASIE.

A completare lo studio delle principali forme di anemia secondaria, poche parole sulle discrasie sanguigne da tumori maligni.

L'anemia è uno dei sintomi tardivi delle affezioni neoplastiche e si deve riferire sia all'azione diretta di tossine emolitiche elaborate dal tessuto neoplastico, sia all'influenza di processi secondari ulcerativi ed emorragici. Non si può affermare che esistano tipi distinti di anemie in relazione alle forme fondamentali di tumori maligni (carcinomi, sarcomi). Sebbene qualche autore affermi che il cancro è più deglobulizzante del sarcoma (LIMBECK) ciò non è in tutto conforme ai dati di fatto. Più che dalla natura del tumore, il grado dell'anemia è sostenuto dalla sua sede e dalla durata, dalla diffusione e dalle complicazioni insorte.

In rapporto alla *sede*, le anemie più gravi si osservano nelle neoplasie viscerali e particolarmente in quelle del tubo digerente, e ghiandole annesse (fegato, pancreas), che compromettono intimamente i processi di nutrizione dell'organismo. I tumori maligni delle parti periferiche meno di frequente provocano anemie notevoli. Così per valermi di esempi, in parecchi casi di epiteliomi del labbro, della guancia, delle mammelle, osservai valori emometrici varianti fra un minimo di 70 p. 100 e un massimo di 90 p. 100, e cifre globulari fra 4,000,000-5,000,000, mentre nei carcinomi gastrici, gastro-epatici, epatici, intestinali e peritoneali, ho osservato sempre anemie gravi con valori emometrici non superiori a 50-55 p 100 e cifre globulari che raramente raggiungevano i 4,000,000.

Fra i reperti più notevoli cito quello di un paziente affetto da *carcinoma gastro-epatico* nel quale l'anemia raggiungeva un grado estremo (Hb 20, glob. rossi 1,336,000). Reperti analoghi trovo citati da diversi autori, da MÉNÉTRIER e AUBERTIN (glob. rossi 1,333,000), da GRAWITZ (glob. rossi 500,000), da LIMBECK (glob. rossi 1,000,000), ecc.

L'anemia è nella gran maggioranza dei casi, a tipo clorotico. Anche nei casi in cui il numero delle emazie non è molto diminuito, il tasso emoglobinico è assai basso; così in un carcinoma *gastro-epatico*, e un *carcinoma gastrico*, nei quali i glob. rossi erano rispettivamente 4,049,000 è 4,540,000 l'emoglobina raggiungeva solo il 55-52 p. 100. Non mancano reperti di carcinosi con anemie che si avvicinano per il rapporto fra emoglobina ed eri-

trociti, al tipo della perniciosa progressiva, con valore globulare, cioè, maggiore dell'unità: in un paziente affetto da carcinoma epatico primitivo constatai appunto un'anemia di questo tipo (Hb 55, glob. rossi 2,448,000) con valore globulare = 1,10.

In rapporto all'influenza che la sede del tumore può avere nel determinare il grado del processo anemico è interessante il fatto che i carcinomi gastrici stessi, quando non compromettano direttamente la funzione digerente possono sussistere senza modificazioni notevoli della crasi sanguigna. Ne fa fede un caso da me osservato di carcinoma della piccola curvatura nel quale il reperto ematologico era quasi normale (Hb 85, glob. rossi 3,640,000). Anche le anemie sostenute da sarcomi rispondono alla regola generale sopra enunciata. Cito a caso una *epulide sarcomatosa* del mascellare superiore (60 p. 100 di Hb e 4,000,000 di glob. rossi) ed un *sarcoma globocellulare* del braccio destro (90 di Hb e 4,500,000 glob. rossi) con anemia di lieve grado: e per contrapposto un *sarcoma intestinale* (Hb 57, glob. rossi 3,520,000) e un *sarcoma delle ghiandole mesenteriche* (Hb 35, glob rossi 2,680,000) con anemia molto più spiccata.

Giova notare che certe particolari localizzazioni che ostacolano le vie respiratorie, anzichè anemia, possono determinare vere poliglobulie che si possono interpretare come un fatto compensatore di fronte alla deficiente ematosi (QUISERNE e LABBÉ). Così almeno credo di rendermi conto di casi nei quali il processo neoplastico comprimeva direttamente o indirettamente l'albero bronchiale (tumori del mediastino) e nei quali il reperto del sangue mi dava valori emometrici varianti fra 72 p. 100 e 105 p. 100 e cifre globulari fra 5-6,000,000. Un cenno speciale meritano i *tumori con localizzazioni secondarie nelle ossa* i quali possono determinare come fatto reattivo una proliferazione di eritrociti la quale maschera lo stato di anemia che la denutrizione del paziente farebbe supporre. Io ho osservato un caso di carcinoma renale, in un individuo di 60 anni nel quale esisteva un'estesa metastasi ossea interessante il corpo della 6.ª costa sinistra. Il paziente era in istato di grave cachessia, pure il reperto del sangue era poco modificato dalla norma (Hb 73, glob. rossi 4,880,000) anzi ad un esame successivo presentò un'aumento dell'Hb (Hb 80).

La sede del tumore e della metastasi fu da me constatata al tavolo anatomico: l'indagine istomorfologica poi mi dimostrò la natura primitiva del tumore originatosi dall'epitelio dei canalicoli renali, e l'origine metastatica dei noduli rinvenuti al fegato, ai polmoni, all'epifisi omerale (epitrocleare) ed alla 6.ª costa sini-

stra. Debbo notare che in questo caso non esistevano in circolo emazie nucleate di nessuna forma, il che contrasta con l'osservazione di alcuni autori (Ascoli) che ritengono essere questo un sintomo caratteristico dei tumori interessanti il midollo osseo. Quindi senza negar valore al reperto, quando esiste, posso affermare che esso non è costante. Maggior valore, a mio parere, ha il reperto leucocitario che dimostra l'aumento assoluto degli elementi mielogeni: nel mio caso i leucociti raggiunsero la cifra massima di 16,000 con 80 p. 100 polinucleari neutrofili e 6 p. 100 eosinofili.

In rapporto alla *durata* e *diffusione* del processo neoplastico è certo che, indipendentemente dalla sede, i tumori di antica data e con diffusione estesa possono determinare anemie intense. Sotto il rapporto della durata si può osservare come il grado dell'anemia sia ordinariamente, a parità di sviluppo, meno spiccato nei tumori sarcomatosi che non nei carcinomi: questi infatti hanno uno sviluppo ed un decorso molto più lento che non i primi e per ciò provocano modificazioni più profonde e durature della crasi sanguigna. Tuttavia anche i sarcomi, quando assumono vaste proporzioni, possono determinare anemie assai gravi. Ricordo di aver osservato un caso di *linforsarcoma del collo* in una contadina di 37 anni, con diffusione considerevole a tutti gli organi cervicali, nel quale esisteva intensa ipocromoemia (Hb 30 p. 100) con grave ipoglobulia (glob. rossi 2,000,000).

Fra i fattori anemizzanti occorre infine tener conto delle *complicazioni* che sogliono accompagnare le affezioni neoplastiche e cioè le emorragie, i processi settici secondari, fatti che essendo tutti più frequenti nelle carcinosi viscerali, concorrono a determinare quelle anemie gravissime così frequenti in queste forme e che possono paragonarsi alle perniciose progressive. Ho già citato un caso di questo genere in un individuo di 72 anni affetto da carcinoma gastrico (Hb 20, glob. rossi 1,336,000); in questo caso, venuto al tavolo anatomico, riscontrai un'enorme neoformazione originatasi dall'orifizio pilorico con vaste ulcerazioni ed estesi fatti emorragici e con metastasi numerose al fegato. Esistono nel reperto ematologico criterî atti a differenziare queste gravi anemie dalla perniciosa progressiva? A questo proposito conviene occuparsi del comportamento della *leucocitosi*, la quale nei tumori maligni, presenta caratteristiche sue proprie. Abbiamo visto, trattando dell'anemia perniciosa essenziale, come in questa forma morbosa lo scadimento della funzione ematopoietica va di pari passo con quello della funzione leucopoietica, così che una delle

note salienti della sindrome ematologica è la leucopenia con ipopolinucleosi neutrofila.

Nei tumori maligni la leucocitosi non è mai diminuita. Non è ora il caso di esporre tutte le indagini, numerosissime invero, da ALEXANDER e HAYEM, sino ai più recenti autori, sulla leucocitosi nei processi neoplastici.

La regola generale, confermata da tutti, è che i tumori maligni, particolarmente quelli viscerali, quando abbiano uno sviluppo notevole e datino da qualche tempo, determinano una iperleucocitosi di grado più o meno intenso. Per i dati dell'esperienza mia personale, posso affermare che le gravi anemie neoplastiche, particolarmente quelle sostenute da carcinomi, determinano quasi costantemente una reazione d'iperleucocitosi con polinucleosi.

In tutti i casi, da me già citati, di carcinomi gastrici, gastro-epatici, epatici, ecc., il tasso leucocitario variava fra un minimo di 13-14,000 l. per mmc. ed un massimo di 20-25,000 l. con una cifra percentuale di polinucleari varianti fra 75-80 p. 100.

Circa l'interpretazione dell'iperleucocitosi polinucleare, ritengo con la maggioranza degli A. che essa dipenda dall'azione di prodotti tossici elaborati dal tumore, ma in parte maggiore dai processi secondarî (ulcerazioni-emorragie, ecc.) che ordinariamente accompagnano i tumori ad esteso sviluppo.

Così intesa la genesi dell'iperleucocitosi nei tumori maligni, non è a meravigliare che essa, in alcuni casi faccia difetto: ma anche in questi casi si riscontrano modificazioni della formula leucocitaria che si traducono in un aumento dei polinucleari neutrofili e che acquistano lo stesso significato clinico della reazione iperleucocitaria. Così in certe anemie da sarcomi viscerali, sviluppatesi in zone circoscritte, senza ulcerarsi e senza emorragie, la leucocitosi può mancare, ma non manca la polinucleosi neutrofila: a questo poi s'aggiunge di frequente, una sensibile reazione eosinofila che non si ha nei carcinomi. Per riferirmi a casi già noti, ecco il reperto leucocitario nei casi di *sarcoma intestinale:* (b 5800, polinucleari 73 p. 100, eosinofili 8 p. 100), di sarcoma delle *ghiandole mesenteriche* (l. 98,000, polinucleari 66 p. 100, eosinofili 1 p. 100), di *linfosarcoma del mediastino* (l.6,800, polinucleari 72 p. 100, eosinofili 12 p. 100) che presentavano appunto le condizioni di sviluppo e di decorso ora considerate.

Dalle considerazioni su esposte, complessivamente risulta un tipo ematologico delle anemie neoplastiche, che acquista un va-

lore diagnostico non trascurabile di fronte agli altri processi anemici sia secondarî, sia essenziali. Le sue note fondamentali sono definite da un'anemia ordinariamente di tipo clorotico, eccezionalmente di tipo analogo a quello dell'anemia perniciosa, e da una leucocitosi ordinariamente elevata, o in mancanza di questa, da una polinucleosi neutrofila pura o mista (con eosinofilia).

BIBLIOGRAFIA.

Ematologia generale.

1. BANTI, Anatomia patologica (Società Editr. Libraria, Milano 1905).
2. — Sull'ufficio degli organi linfopoietici ed ematopoietici (Archivio di Fisiologia, vol. I, fasc. 2.°, 1904).
3. BESANÇON et LABBÉ, Traité d'Hématologie, Paris, Steinheil, 1904.
3 *bis*. CARPI U. Studio sulla formula ematologica in 122 casi di affezioni chirurgiche (La Clinica chirurgica, n. 1, 1905).
4. CASTELLINO e GERMANO, Patologia del sangue (in Tratt. ital. di Patologia e Terapia medica, vol. IV, parte III).
5. DÉPAGE, Valeur clinique de l'examen du sang en chirurgie (Ier Congrès Soc. Int. de Chir., Bruxelles, Hayez. 1905).
6. GRAEBER, Zur Klin. Diagn. der Blut-Krankheiten, Leipzig 1888.
7. LAZARUS, Il sangue e i suoi metodi di ricerca (La Clinica contemporanea, Milano, Soc. Editr. Libraria, vol. III).
8. LEFAS, Hématologie clinique, Baillère, Paris 1904.
9. LEUBE, Spezielle Diagnose der inneren Krankheiten, II Bd., VI Aufl., Leipzig 1901.
10. MICHELI, I leucociti del sangue umano in condizione normale e patologica (Riv. crit. di Clin. med., n. 49, 1905).
11. PATELLA, I leucociti non granulosi del sangue, loro genesi e significato (Siena 1906, Tip. editr. S. Bernardino).
12. PETRONE, Le anemie infantili (Rif. med., n. 1, 1906).
13. SWAN I. M., Malattie del sangue. Lezione al Policlinico di Filadelfia (Rif. med., n. 43, 1905).
14. STRAUSS e ROHSTEIN, Die Blutsuzammensetzung bei den verschiedenen Anämien, Berlin 1901.

Anemie primitive.

(*Clorosi - Anemia perniciosa*).

15. CLIVIO, Boll. di Soc. med.-chir. di Pavia, n. 2, 1905.
16. EHRLICH et LAZARUS, Le anemie (La Clinica contemporanea, vol. III, Soc. Editr. Libr., Milano).
17. FOEDISCH, Pierer's Allgem. med. Zeitschrift, n. 97, 1832.
18. FORNAROLI E., Sulla clorosi maschile (Gazz. med. ital., n. 1-2, 1906).
19. GILBERT e WEIL, Société de Biologie, pag. 73, 1889.
20. GRAWITZ, La clorosi (La Clinica contemporanea, vol. III (Soc. Editr. Libr., Milano).
21. HAMMERSCHLAG, Dichte des Blutes. Wiener klin. Woch., pag. 1018, 1890.
22. LUZET, La clorosi (Un. tip. ed., Torino 1893).
23. NOORDEN, Die Bleichsucht (in Nothnagel's Handbuch d. Spez. Path. u. Ther., Bd. VIII).
24. REINERT, Die Zählung der Blutkörp. u. ihre Bedeutung f. Diagnose u. Therapie, Leipzig 1891.

25. Riva, Sulla capacità emoglobinica dei globoli rossi nella clorosi (Atti del IX Congresso di med. internaz., 1898).
26. — Sulla capacità emoglobinica dei globoli rossi (Clin. med. ital., 1899).
27. — Sulla clorosi (Relaz. X Congr. med. interna, 1899).
28. Zeri, Sull'anemia aplastica (Policlinico, M. VII, 1905).

Infezioni croniche.

(*Tubercolosi*).

29. Arneth, Die Lungenschwindsuckt auf Grundlage klinischer und experimenteller hämatologischer Untersuchungen, Leipzig 1905.
30. — Blutuntersuchungen bei der Tub. d. Lung. u. bei d. Tuberkulinkur (Münch. Med. Woch., 12, 1905).
31. Giudiceandrea e Felice, La form. emoleucocit. nel primo periodo della tubercolosi polm. (Policlinico, 7, parte XIII).
32. Giudiceandrea e Saporito, La form. emoleucocit. nella tubercolosi articolare (Ibid.).
33. Halbron, Le sang dans la tuberculose (Rev. de la tuberculose, 1903).
34. Labbè M., Les anemies des tuberculeux (Sem. Médic., 17, 1906).
35. Loeper, Archives de parassitologie, 1903.
36. Malassez, Bullet. de la Soc. anatomique, 1884.
37. Pavillard, Recherches sur la leucocytose de la tuberculose polm. (Thèse de Paris, 1900).
38. Rebaudi e Alfonso, Sulla genesi tubercolinica delle iperglobulie tubercolari. XV Congr. med. interna (Gazz. Osped., 70, 1904).
39. Simon, Hématologie dans la tuberculose polmonaire (Resum. des communications du Congr. int. de la tuberculose, Paris 1905, Masson, edit.).
40. Tarchetti, Iperglobulia tubercolare (Gazz. Osped. e Clin., n. 15, 1904)-
41. Uhl, Uber die neutrophile Leukozyten bei der speziphis. Therap. d. Lnng. chron. Tub. (Beitr. z. Klinik d. Tuberkul., Bd. VI, Hf. 4, 1906).

Anemie parassitarie.

42. De Renzi, Le anemie parassitarie. XV Congr. di med. int. (Policlinico P. S., n. 45, 1905).

a) *Malaria.*

43. Bastianelli, Atti R. Acc. med., Roma 1892.
44. Bignami, Atti R. Acc. med., Roma 1890-93-94.
45. Bignami e Dionisi, Le anemie postmalariche (XI Congr. med. intern., Roma, 1894).
46. Billet, De la formule hémoleucocytaire dans le paludisme. XIII Congr. intern. médec., Paris 1900 (Bulletin médic. d'Algèrie, 1901).
47. Bindi, Ricerche ematologiche sulle polmoniti dei malarici (Clin. med. ital., n. 7, 1905).
48. — Osservazioni ematolog. sui malarici, cronici e cachettici (Gazz. int. Scienze mediche, 1904).
49. Dionisi, Riforma medica, pag. 258, 1890.
50. Kelsch, Archives de Physiologie, 1870-75.
51. Poech, Ueber das Verhalten d. Weiss Blutkorp. bei Malaria (Zeitschrift f. Hygiene, 6 marz 1903).
52. Serra, Ubicazione del parassita malarico (Rif. med., n. 40, 1905).

b) *Anemia da elminti.*

53. Alessandrini, Patogenesi dell'anemia d'anchilostoma (Policlinico, n. 12, M. 1904).
54. — Recenti studi su l'anchylostoma duodenale Dub. (Boll. Soc. zoolog. italiano, IV-V, 1905).

55. BUCKLERS, Münch. mediz. Wochensch., nn. 2-3, 1904.
56. LIAMBERGER, Berliner klinisch. Wochensch., n. 10, 1905.
57. LUSSANA, Rivista clinica, 1894.
58. MÜLLER u. RIEDER, Deut. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 48, 1891.
59. REDAELLI, L'eosinofilia nell'ascaridiasi (Clin. mod., 2 agosto 1905).
60. RIVARONO, Azione del succo dei parassiti intestinali sull'emoglobina. Scritti medici in onore di C. BOZZOLO (Un. tip. editr., Torino 1904).
61. TUFFIER et MILLIAN, Semaine médicale, 26 juin 1901.
62. SANDLER, Deut. Med. Wochen., 19 janvier 1905.
63. SELGMANN and DUDGELN, Lancet, 21 juin 1902.
64. ZAPPERT, Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 23, 1893.

Intossicazioni.

65. FERRATA, Valore clinico di alcune recenti ricerche sui globuli rossi (Auto-riassunti, 1907).
66. GRAWITZ, Berliner klin. Wochen., n. 45, 1905.
67. MALASSEZ, Société de biologie, 6 déc. 1873.
68. MAYER und SPERONI, Ueber punktierte Erytrocyten (Münch. Mediz. Woch., n. 17, 1906).
69. NEUMAN, Deutsch. Mediz. Wochen., 1894.
70. NOTHNAGEL, Zeitschr. f. klinisch. Mediz., IX, 1885.
71. PIERACCINI, La morfologia del sangue nel saturnismo professionale (Il lavoro, settembre 1905).
72. SAMELE, Sulla policromatofilia e sulle granulazioni basofile dei corpuscoli rossi del sangue (Il Morgagni, n. 4, 1906).

MILANO — SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA — MILANO

ANNO XLVII

IL MORGAGNI

GIORNALE INDIRIZZATO AL PROGRESSO DELLA MEDICINA

Consta di due parti:

PARTE PRIMA. — **Archivio** (Memorie originali); si pubblica a fascicoli mensili di 64 a 80 pagine cadauno, riccamente illustrati da tavole litografiche, cromolitografiche e fotolitografiche. — *Dodici fascicoli ogni anno.*

PARTE SECONDA. — **Rivista e Gazzettino**; si pubblica a fogli settimanali (*ogni sabato*) di pagine 16.

L'abbonamento è annuale da gennaio, si paga anticipatamente, e se non viene disdetto entro il dicembre, si intende rinnovato per l'anno seguente.

Costa L. **12** per l'Italia e L. **18** per gli stati dell'Unione postale.

DONI. — A tutti coloro che a principio d'anno sono in regola con l'abbonamento si spedisce in *regalo* fino al termine dell'anno il

BOLLETTINO DELLE CLINICHE

che si pubblica a fascicoli mensili di pag. 48 e che rappresenta la raccolta più completa di casi clinici che si pubblichi in Italia.

La **Strenna Morgagni**, un *vademecum* in formato diamante elegantemente rilegato in pelle che contiene un ricco *formulario* ricavato dall'annata del giornale (per cui nuovo ogni anno), un calendario, libretto da note amovibile.

Per ricevere a domicilio la *Strenna*, aggiungere **Cent. 50** al prezzo di abbonamento (in tutto **L. 12.50**).

☞ Il *Bollettino delle Cliniche* si manda in **regalo** solo a coloro che pagano anticipatamente l'abbonamento, ed in ogni caso si incomincia la spedizione solo dal mese nel quale il pagamento avviene. — Ai ritardatari ai quali viene spedito il mandato postale di **L. 12.75**, ricordiamo che i 75 centesimi rappresentano le spese postali; mentre per avere la *Strenna* devono spedire **L. 12.50 direttamente.**

Basta recarsi a qualunque ufficio postale del Regno, che con 20 soli centesimi incarica senz'altro di fare l'abbonamento al **Morgagni.**

Si spediscono gratis numeri di saggio a richiesta.

Milano - Tipografia Indipendenza - Corso Indipendenza, 23 (Via Giulio Uberti)